

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Max S c h w a b

Insulinantikörper bei
Mutter und Neugeborenem

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Goy
aus Berlin

1969
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Max S c h w a b

Insulinantikörper bei
Mutter und Neugeborenem

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wolfgang Goy
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hans Heinz N a u m a n n
Referent: Priv.Do. Dr.med. Hermann M i c h e l
Korreferent: Professor Dr.med. Adalbert L o e s c h k e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 6. Februar 1969

Inhaltsverzeichnis

<u>I. Einleitung</u>	Seite
1. Definition der Insulinantikörper	5
2. Pathogene Bedeutung der Insulinantikörper	5
3. Immunologische Mechanismen der Insulinantikörperfreisetzung	6
4. Die Bedeutung des mütterlichen Diabetes mellitus für den Embryo und den Feten	7
5. Der Einfluß der Schwangerschaft auf den mütterlichen diabetischen Stoffwechsel	8
6. Insulinantikörper im Nabelschnurblut und im Blut der diabetischen Mutter	9
<u>II. Eigene Untersuchungen</u>	
1. Untersuchungsgut	12
2. Methoden	12
3. Untersuchungsergebnisse	15
<u>III. Zusammenfassende Beurteilung der Resultate</u>	
1. Anamnesen	24
2. Gesamteiweiß und Elektrophorese	26
3. Immuoelektrophorese und Doppeldiffusion im Agargel	28
4. Mikropräzipitation	34
5. Passive Hämagglutination	36
6. Blutzucker	38
<u>IV. Diskussion</u>	
1. Der Insulinantikörpertiter im Nabelschnurblut	40
2. Die Herkunft der Insulinantikörper im Neugeborenenblut	41
3. Fetale Antikörperbildung	42
4. Antikörperbildung in der Placenta	43
5. Übertragung der humoralen Immunität von der Mutter auf das Kind	45
6. Maternofetale Übertragung der passiven Immunität	47
<u>V. Klinische Schlüsse</u>	51
<u>VI. Zusammenfassung</u>	54
<u>VII. Literaturverzeichnis</u>	55

I Einleitung

1. Definition der Insulinantikörper

Insulinantikörper sind immunologisch wirksame Proteine, die vom Menschen und von Tieren auf einen entsprechenden Antigenstimulus hin gebildet werden. Als Antigen ist exogenes Insulin wirksam, beim Menschen in erster Linie das therapeutisch wirksame Mischinsulin aus Rinder- und Schweinepankreas. Die antigenen Potenzen des Tierinsulins liegen in der A-Kette (40); die physiologische Wirksamkeit des Insulins bezieht sich auf die B-Kette (39). In bestimmten Stellungen der A-Kette unterscheiden sich die Aminosäuresequenzen speciespezifischen Tierinsulins. Das ist eine Voraussetzung für die antigene Wirksamkeit von Tierinsulin. Zwei Insulinmoleküle mit einem Einzelmolekulargewicht von 6000 werden durch eine Disulfidbrücke zu einer Einheit mit dem Molekulargewicht 12000 verbunden. Unter physiologischen Verhältnissen vereinigen sich diese Einheiten zu Aggregaten mit einem Molekulargewicht von 24000 - 48000. Damit ist die zweite Voraussetzung für die antigene Wirksamkeit verschiedener Tierinsuline gegeben. Die Antigenität exogen zugeführten Insulins und die reaktive Bildung von Insulinantikörpern gegen die verschiedenen Insulinarten kann durch zahlreiche Untersuchungen nachgewiesen werden (8, 33, 38, 39, 40, 41, 53, 55, 56).

Die chemischen Unterschiede zwischen menschlichem und tierischem Insulin verschiedener Provenienz sind so geringfügig, daß sogenannte "cross reactions" beobachtet werden können. Die Reaktion mit endogenem Insulin ist viel schwächer als mit exogenem tierischen Insulin (8). Durch diese Tatsache wird die pathogene Bedeutung von Insulinantikörpern unterstrichen.

2. Pathogene Bedeutung der Insulinantikörper

Unter dem Begriff der relativen Insulinresistenz versteht man eine verminderte Ansprechbarkeit des diabetisch entgleisten Stoffwechsels auf therapeutisch zugeführtes Insulin, wobei immunologische Mechanismen eine große Rolle spielen. So gelingt nicht allzu selten eine Stoffwechselerverbesserung bei einem bestimmten Prozentsatz schwer einstellbarer Diabetiker

nach therapeutischer Gabe nicht glukoneogenetisch wirksamer Nebennierenrindenhormone (39, 40, 41). Neben Insulinantikörpern sind hormonelle Insulinantagonisten der Hypophyse (somatotropes Hormon), der Nebennierenrinde, vorwiegend Glukocorticoide (39) und die sogenannten acidotischen Insulinhemmstoffe (40) von pathogener Bedeutung für die Entstehung einer Insulinresistenz.

Insulinantikörper bzw. Antigen-Antikörperkomplexe sind vielleicht auch für die Angiopathia diabetica verantwortlich zu machen. BURSTEIN u. Mit. (11) haben in der Kapillarbasalmembran eine Anreicherung von experimentell zugeführten ^{131}I -Insulin beobachtet und diese Tatsache mit insulinbindenden Substanzen, vielleicht Insulinantikörpern, in Zusammenhang gebracht.

3. Immunologische Mechanismen der Insulinantikörperfreisetzung

Die Insulinantikörper werden wie alle Antikörper von den Plasmazellen und den Lymphozyten gebildet. Die Antikörperproduktion gegen exogenes Insulin beginnt im allgemeinen frühestens 5-6 Wochen nach der ersten Insulininjektion (40), wobei die Latenzzeit bis zum Einsetzen einer immunologischen Abwehrreaktion individuell ist und je nach der Altersstufe schwankt.

Der Antikörpertiter ist beim Diabetiker kurze Zeit nach der Insulininjektion als Folge einer Ausschwemmung aus dem reticuloendothelialen System am höchsten, er fällt dann langsam durch Bildung zirkulierender Antigen-Antikörperkomplexe ab, um nach erneuter Insulinverabreichung als Folge des gestörten Antigen-Antikörpergleichgewichts und der Dissoziation des Komplexes erneut anzusteigen (38).

Die höchsten Antikörpertiter werden bei intermittierender Insulinverabreichung gemessen (40), wenn zwischen den Insulinperioden längere insulinfreie Pausen eingeschaltet werden (38, 39, 40, 41, 55). Diese Beobachtung entspricht den Grundsätzen der allgemeinen Immunologie.

4. Die Bedeutung des mütterlichen Diabetes mellitus für den Embryo und den Feten

Durch den Diabetes mellitus der Mutter ist der Keim in seiner Differenzierung und Entwicklung in hohem Maße gefährdet. Die Placenta ist bereits in den ersten Wochen der Gravidität für Stoffe aus dem mütterlichen Blut durchlässig, die eine Schädigung des Keims verursachen können.

Während der Embryonalzeit, die am Ende des dritten Monats abgeschlossen ist, bewirken krankhafte Vorgänge im mütterlichen Organismus oft eine fehlgesteuerte Organogenese. In dieser Zeitspanne ist die Gefahr für den Keim am größten. Bei Diabetes mellitus der Mutter entstehen in der organogenetischen Periode vermehrt Mißbildungen, die unter Umständen zum Absterben der Frucht führen. Diese Erscheinungen werden unter dem Begriff "Embryopathia diabetica" zusammengefaßt. Angeborene Herzfehler sind am häufigsten, es werden aber auch Gefäßmißbildungen, Skelettdeformitäten, Mißbildungen des Zentralnervensystems kombiniert mit geistigen Defekten und persistierende Pupillarmembranen beobachtet (29,52,62).

In der Fetalzeit, von Beginn des vierten Monats bis zum Ende der Gravidität, können pathogene Noxen bei abgeschlossener Organogenese die weitere Entwicklung beeinflussen. Bei einem großen Teil der Kinder diabetischer Mütter entwickeln sich in diesem Zeitraum Störungen, die als "Fetopathia diabetica" bezeichnet werden. Erhöhtes Geburtsgewicht, cushingoides Aussehen, erhöhter Körperfettbestand, Hypo- und Hyperinsulinismus sind oft vorhanden (3,48,49,52). Regelmäßig findet sich bei diesen Neugeborenen eine Inselhypertrophie bzw. -hyperplasie (3,29,33,48,52,55) und eine hydropische Quellung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pancreas. Die Zahl der Totgeburten infolge intrauterinen Fruchttods ist unverhältnismäßig hoch.

Die Ursachen der Embryopathia und Fetopathia diabetica konnten bisher noch nicht eindeutig geklärt werden.

5. Der Einfluß der Schwangerschaft auf den mütterlichen diabetischen Stoffwechsel

Die Schwangerschaft stellt für die Diabetikerin durch die verstärkte Inkretion humoraler Insulinantagonisten wie somatotropes Hormon und der Glukocorticoide (29,43,59) eine starke Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels dar. In den meisten Fällen ist eine Stoffwechselverschlechterung zu beobachten (13,21), die eine Steigerung der Insulindosis notwendig macht (13,23,50). Die prädiabetische Stoffwechsellage kann in der Gravidität in einen manifesten Diabetes mellitus übergehen (34). Dies war bei fünf Frauen der untersuchten Fälle zu beobachten.

Frühere Autoren beschrieben oft eine Stoffwechselverbesserung der Diabetikerin durch die Schwangerschaft; man dachte daran, daß das fetale Pankreas den erhöhten mütterlichen Insulinbedarf teilweise zu decken vermag (50). Seitdem eine relative Insulinundurchlässigkeit der Placenta festgestellt wurde (20,21), mußte diese Ansicht revidiert werden (12,21,23,25).

PEDERSEN (50) fand bei den von ihm untersuchten schwangeren Diabetikerinnen zum größten Teil eine Stoffwechselverschlechterung. Die wenigen Fälle, mit einer Verbesserung der Glukosebilanz können durch eine straffere klinische Diätführung erklärt werden (13).

Die Neueinstellung und die oft erforderliche Umstellung gravidier Diabetikerinnen auf Alt-Insulin birgt zusätzliche Gefahren der Hyper- bzw. Hypoglykämie, die auch für den Feten nicht ohne Bedeutung sein können, da der mütterliche Kohlenhydratstoffwechsel den fetalen maßgeblich beeinflusst (50).

Bei schwangeren Diabetikerinnen ist mit einer größeren Wahrscheinlichkeit mit Komplikationen zu rechnen als bei gesunden Graviden. Schwangerschaftstoxikose (62), Ketoacidose (62), Hydramnion (62) und Kinder mit einem überdurchschnittlich hohem Geburtsgewicht sind relativ häufig (3,52,62).

Nach heutigen Erkenntnissen liegt beim Diabetes mellitus, meist des jugendlichen Alters, gewöhnlich kein echter Insulinmangel vor. Vielmehr ist der Insulinmangel relativ, wobei ein großer Teil des endogen sezernierten Insulins neutralisiert oder inhibiert wird.

6. Insulinantikörper im Nabelschnurblut und im Blut der diabetischen Mutter

I. FREINKEL und GOODNER (22,23) untersuchten in der normalen Placenta bestimmte Enzyme, die das im mütterlichen Kreislauf zirkulierende Insulin abzubauen vermögen. 1958 fanden sie, daß dieser Insulinabbau in vitro durch insulinantikörperhaltige Seren verhindert werden konnte. Die Seren wurden aus dem Nabelschnurblut von vier Neugeborenen, deren Mütter insulinbehandelte Diabetikerinnen waren und aus dem Blut dieser gewonnen. Homogenate normaler Placenten wurden mit diesen Seren und mit 131 J-Insulin inkubiert; es stellte sich heraus, daß sowohl die mütterlichen Seren als auch die Nabelschnurseren den Insulinabbau durch die Placenta verhinderten. Das Insulin konnte durch den gebildeten Antigen-Antikörperkomplex in diesen Fällen nicht vom placentaren Insulinasesystem angegriffen werden. Die Insulinantikörper wurden mit der Stärkeblock-Elektrophorese nachgewiesen. Quantitative Analysen des Antikörpertiters zeigten keinen Unterschied zwischen Nabelschnurserum und dem Serum der Mutter. Kontrollversuche mit Seren von gesunden Personen waren negativ.

II. 1962 untersuchte THORELL (56) Insulinantikörper bei weiblichen Meerschweinchen und deren Feten. Diese Tiere wurden vor der Deckung durch tägliche intracutane Insulininjektionen sechs Wochen lang gegen Insulin sensibilisiert; während der ersten sechs Wochen der Trächtigkeit wurden die Insulininjektionen fortgesetzt. Die Feten der ersten Versuchsgruppe wurden durch abdominale Schnittentbindung sechs Wochen vor dem Termin extrahiert, die Feten der zweiten Versuchsreihe wenige Tage vor dem Termin. Von den Tieren der ersten Gruppe wurde das Blut vom ganzen Wurf nach Dekapitation gesammelt. Bei der zweiten Gruppe wurde das Blut durch Herzpunktion und aus der Nabelschnur entnommen, gleichzeitig wurde mütterliches Blut abgenommen. Die Insulinantikörper wurden durch den Nachweis der Antigen-Antikörperreaktion bestimmt. Nachdem die Seren mit radioaktivem 131 J-Insulin inkubiert worden waren, konnte antikörpergebundenes Insulin vom ungebundenen Anteil durch sechsstündige Papierchromatographie getrennt werden, wobei sich gebundenes Insulin

mit den Serumproteinen bewegte und ungebundenes Insulin an der Applikationsstelle zurückblieb. Als Maß für den Insulinantikörpertiter wurde die Radioaktivität auf dem Papierchromatogramm herangezogen. Die Seren der trächtigen Meerschweinchen hatten über 50 % des ^{131}J -Insulins, die fetalen Seren dagegen 100 % gebunden. Kontrollversuche mit nicht sensibilisierten Meerschweinchen fielen negativ aus.

III. SPELLACY und GOETZ (55) wiesen 1963 im Blut insulinbehandelter Diabetikerinnen und im Nabelschnurblut der von ihnen geborenen Kinder unter anderem unmittelbar post partum Insulinantikörper nach. Sie stellten fest, daß durch Kontrollseren gesunder Personen weniger als drei Prozent von radioaktiv beladenem ^{131}J -Insulin präzipitiert wurden. In fünf Fällen von insulinbehandeltem Diabetes mellitus wurden genaue Untersuchungen der präzipitierten ^{131}J -Insulinmenge im Nabelschnurserum und im mütterlichen Serum durchgeführt. Die Menge des vom mütterlichen Serum gebundenen ^{131}J -Insulins war außerordentlich groß (5-60%), auch im Nabelschnurserum war eine überaus große Menge ^{131}J -Insulin gebunden (4,5 - 40%), allerdings war der Wert in jedem einzelnen Falle kleiner als bei der Mutter. Aus diesen Befunden hatten SPELLACY und GOETZ beim Neugeborenen auf einen niedrigeren Antikörpertiter als bei der Mutter geschlossen. Kontrollversuche mit gesunden Personen waren negativ.

IV. JØRGENSEN und Mit. (33) haben 1966 Insulinantikörper im Blut von 13 insulinbehandelten Diabetikerinnen, die 2-20 Jahre lang Insulin bekommen hatten, und im Nabelschnurblut ihrer Kinder nachgewiesen. Das Serum wurde mit einer bekannten Menge von radioaktiv beladenem ^{131}J -Insulin vor Durchführung einer Agar- und Immunelektrophorese versetzt. Der im Gamma-globulinpräzipitat gebundene Prozentsatz der Gesamtradioaktivität repräsentierte den durch Antikörper gebundenen Prozentsatz des beladenen ^{131}J -Insulin. Im Serum aller 13 Mutter-Kind-Paare konnten Insulinantikörper nachgewiesen werden; die gemessenen Werte sind von unterschiedlicher Größenordnung. In einigen Fällen zeigte entweder nur die Agarelektrophorese oder die Immunelektrophorese positive Ergebnisse. In diesen Fällen war der Anteil des gebundenen Insulins so klein, daß er nicht in Prozentzahlen angegeben werden

konnte. Der höchste Prozentsatz gebundenen Insulins betrug bei den Müttern 48% und bei den Kindern 49%. Die Konzentrationen von Insulinantikörpern waren im Nabelschnurblut und im venösen Blut der Mutter gleich hoch. Allerdings war eine deutliche Tendenz zu höheren Werten des Antikörpertiters in den Seren der Mütter festzustellen. Sämtliche Kontrollversuche mit gesunden Personen waren negativ.

V. Diese Literaturübersicht zeigt, daß Insulinantikörper im Nabelschnurblut und im Blut der Mutter beim Menschen und im Tierversuch vergleichend festgestellt wurden. Allen genannten Methoden ist gemeinsam, daß als Maß für den Antikörpertiter der resultierende Antigen-Antikörperkomplex unter Verwendung von radioaktivem ^{131}I -Insulin angesehen wurde. Die Resultate sind unterschiedlich. SPELLACY und GOETZ sowie JØRGENSEN und Mit. fanden im Serum der Mutter größere Antikörpermengen als im Nabelschnurserum. FREINKEL und GOODNER stellten bei Müttern und Feten gleiche Antikörpertiter fest, THORELL fand höhere Antikörpertiter bei den Feten als bei den Muttertieren; die angegebenen Werte sind jedoch ungenau, und die Ergebnisse des Autors sind nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen.

Da ein immunologisch gleiches Verhalten von aktiv markiertem und nativem Insulin noch nicht ganz gesichert erscheint, sind neue serologische Untersuchungen auf Insulinantikörper im Nabelschnurblut und im Blut der insulinbehandelten Mutter gerechtfertigt.

II. Eigene Untersuchungen

1. Untersuchungsgut

Von den 13 untersuchten Mutter-Kind-Paaren stammten neun Fälle aus der Universitätsfrauenklinik der Freien Universität Berlin. Je ein Fall wurde mir aus der Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses Am Urban, des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, des Städtischen Krankenhauses Am Mariendorfer Weg und des Städtischen Auguste Viktoria Krankenhauses überlassen. In fünf Fällen wurden die Kinder durch Sectio caesarea abdominalis entbunden, in acht Fällen wurden sie auf vaginalem Wege geboren. Unter den 13 Geburten befand sich eine Totgeburt.

Das zur Untersuchung notwendige Blut wurde den Müttern unmittelbar vor oder nach der Geburt aus der Cubitalvene entnommen. Das Nabelschnurblut wurde unmittelbar post partum aus der Nabelschnur ausgestrichen; es handelte sich also um Mischblut aus der Nabelschnurvene und den beiden Nabelschnurarterien. Das Serum wurde durch Zentrifugieren des Vollblutes bei 2000 U/min. gewonnen und teilweise bis zu vier Wochen vor der Untersuchung bei -6 Grad Celsius eingefroren.

2. Methoden

- a) Gesamteiweißbestimmung mit dem Biuretreagenz nach WEICHSELBAUM bei 13 mütterlichen Seren und 12 Nabelschnurseren.
- b) Blutzuckerbestimmung nach HAGEDORN - JENSEN bei 11 Mutter-Kind-Paaren.
- c) Papierelektrophorese in allen Fällen.
- d) Unterwanderungselektrophorese mit Rinderinsulin in allen Fällen.
- e) Unterwanderungselektrophorese mit Schweineinsulin in allen Fällen.
- f) Immunelektrophorese nach GRABAR bei 12 Mutter-Kind-Paaren.
- g) Zweidimensionale Immundiffusion im Agargel nach OUCHTERLONY bei 13 mütterlichen Seren und 12 Nabelschnurseren.
- h) Mikropräzipitation nach STOESS mit Rinderinsulin in allen Fällen.

- i) Mikropräzipitation nach STOEß mit Schweineinsulin in allen Fällen.
- j) Passive Hämagglutination nach BOYDEN mit Rinderinsulin als Antigen in allen Fällen.
- k) Passive Hämagglutination nach BOYDEN mit Schweineinsulin als Antigen in allen Fällen.

Genauere Angaben über die Methodik finden sich in den Arbeiten von H. MICHEL (38,41). Zu einzelnen serologisch-immunologischen Techniken ist folgendes zu bemerken:

d) Unterwanderungselektrophorese

Prinzip und Ausführung:

Die Unterwanderungs- oder auch Überwanderungselektrophorese basiert auf dem Prinzip der normalen Papierelektrophorese. Die Proteinfractionen des menschlichen Serums wandern bis auf die Gammaglobuline in Richtung der Anode. Um die tier-species-spezifischen Insulinantikörper lokalisieren zu können, wird hochgereinigtes kathodenwärts wanderndes Rinder- bzw. Schweineinsulin in ca 3 cm Abstand von der Applikationsstelle des Serums anodenwärts aufgetragen, wobei unlösliche Antigen-Antikörper-Komplexe an den Berührungspunkten auftreten. Bei der Färbung der Papierstreifen wird das Insulin nicht mitgefärbt, so daß im Unterwanderungselektrophoretogramm im Vergleich zur normalen Papierelektrophorese intensiver gefärbte Fractionen nur auf die Anwesenheit von Insulinantikörpern zurückzuführen sind. Diese Methode ist halbquantitativ und insbesondere dazu geeignet Antikörper oder Antigene in den einzelnen Serumfractionen zu lokalisieren.

f) Immunelektrophorese nach GRABAR

Prinzip und Ausführung:

Das bekannte Prinzip der Immunelektrophorese ermöglicht es, wie bei der Doppeldiffusion, die einzelnen Serumfractionen unter besonderer Berücksichtigung der Insulinantikörper zu isolieren. Je nach Technik können 7 bis 8 einzelne Plasma-proteinfractionen durch Diffusion gegen ein spezielles Immuns-erum auf der Agarplatte identifiziert werden.

g) Zweidimensionale Immundiffusion im Agargel nach OUCHTERLONY

Prinzip und Ausführung:

Die Doppeldiffusion wird als "umgekehrte OUCHTERLONY-Rosette" angelegt: um das zentrale Reservoir mit unverdünntem Immuns-erum werden acht Serumverdünnungen rosettenförmig im Uhrzei-gersinn placentiert. Die Reaktionsstärke wird am Endpunkt der Präzipitation bei gegebener Serumverdünnung abgelesen. Als Immuns-erum dienen entsprechende Antiglobulinseren vom Ka-ninchen.

Von den OUCHTERLONY- und Immunelektrophorese-Platten wurden Photonegative zu Dokumentationszwecken angefertigt.

h) Mikropräzipitation nach STOESS

Prinzip und Ausführung:

Acht Glaskapillaren werden mit gleichen Mengen von hochgereinigtem Rinder- bzw. Schweineinsulin als Antigen und mit geometrischen antikörperhaltigen Serumverdünnungen aufgefüllt. Nachdem der Inhalt der Kapillaren auf einem Filterpapierstreifen abgelaufen ist, wird der an den Berührungspunkten beider Lösungen entstandene Antigen-Antikörper-Komplex durch Färbung sichtbar gemacht. Vorher wird die Mikropräzipitation durch die aufsteigende Papierchromatographie ergänzt, um die löslichen Anteile vom Präzipitat zu trennen. Die Stärke der Reaktion wird mit sechs verschiedenen Gradstufen bewertet.

j) Passive Hämagglutination nach BOYDEN

Prinzip und Ausführung:

Nachdem patienteneigene tannisierte Erythrozyten mit Rinder- bzw. Schweineinsulin als Antigen beladen worden sind, reagiert die Erythrozytensuspension mit antikörperhaltigen Serumverdünnungen unter Bildung mehr oder weniger starker Agglutinate, die je nach Stärke der Reaktion mit sechs verschiedenen Gradstufen bewertet werden. Von den Seren werden acht geometrische Serumverdünnungen angefertigt, so daß der Endpunkt der Agglutination bestimmt werden kann.

3. Untersuchungsergebnisse

1. Brigitte S., 21 Jahre.

Diagnose: Diabetes mellitus seit 1959, drohendes Coma,
Schwangerschaftserbrechen, II. Para.

Vorherige Schwangerschaften: April 1965 Totgeburt bei Mens VII

Verlauf: Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen.

Blutzucker:

29.4.66: 278 mg%

31.5.66: 223 mg%

9.8.66: 80 mg%

Insulindosis:

28.4.66: 16-18 E Depot-Insulin/die

9.8.66: Steigerung auf 44 E Depot-
Insulin/die.

Aceton: gelegentlich positiv.

Art der Entbindung: Vaginal, Geburtseinleitung.

Untersuchungsergebnis:

1. Mutter und Kind reagieren beide stärker auf Schweineinsulin als auf Rinderinsulin.
2. Das Neugeborene reagiert sowohl auf Rinderinsulin als auch auf Schweineinsulin stärker als die Mutter.
3. In diesem Falle sind im Nabelschnurserum höhere Insulinkörpertiter nachgewiesen worden als im Serum der Mutter.

Anmerkung: Genauere anamnestische Angaben und Untersuchungsergebnisse sind in Kapitel III (s.S.24) zusammengefaßt.

2. Brigitta N., 26 Jahre.

Diagnose: Diabetes mellitus seit 1962, Riesenfrühgeburt,
II. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Spontangeburt eines gesunden
Kindes 1964.

Verlauf: Dekompensation des Diabetes mellitus in der
35. Woche.

Blutzuckertagesprofil:

12.8.66: 130- 80- 90 mg%
14.8.66: 270-260-340-320 mg%
16.8.66: 220-140-140 mg%

Insulindosis:

44 E Dep. / 12 E Komb.
44 E Dep. / 12 E Komb.
32 E / 24 E / 12 E / 8 E Alt
(Umstellung auf Alt-Insulin)

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Vaginal, Spontangeburt.

Untersuchungsergebnis:

1. Bei der passiven Hämagglutination sind die Reaktionen mit Schweineinsulin im Serum der Mutter und im Nabelschnurserum stärker als mit Rinderinsulin.
2. Das Nabelschnurserum reagiert in der passiven Hämagglutination stärker auf Rinder- und Schweineinsulin als das mütterliche Serum.
3. In diesem Falle zirkulieren mehr Insulinantikörper im Kreislauf des Neugeborenen als im Kreislauf der Mutter.

Die Resultate der passiven Hämagglutination stimmen nicht mit den Ergebnissen der Mikropräzipitation überein. Dieses Phänomen ist vielleicht auf Faktoren vom Typ eines Kälteagglutinins zurückzuführen, die nach der zweiten Ablesungszeit der passiven Hämagglutination wirksam werden und eine Agglutination begünstigen. Im vorliegenden Falle sind im Nabelschnurserum mehr Kälteagglutinine vorhanden als im mütterlichen Serum. Daher steigen die Werte des Nabelschnurserums an, nachdem das Reaktionsgemisch 24 Stunden im Eisschrank gestanden hat.

Da die passive Hämagglutination von den angewandten Nachweismethoden für Insulinantikörper am empfindlichsten ist, wird ihre Reaktion als ausschlaggebend für den Titervergleich zwischen Mutter und Kind angesehen.

3. Therese W., 27 Jahre.

Diagnose: Diabetes mellitus seit 6 Wochen, I. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Keine.

Verlauf:

<u>blutzuckertagesprofil:</u>	<u>Insulindosis:</u>
27.10.66: 150-160-130 mg%	8 E Alt
30.10.66: 190-230-195 mg%	8 E Alt
2.11.66: 140- - -140 mg%	8 E Alt

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Sectio caesarea abdominalis.

Untersuchungsergebnis:

1. Die Mutter reagiert stärker auf Rinderinsulin als auf Schweineinsulin, beim Kind ist es umgekehrt.
 2. Das Kind reagiert stärker als die Mutter auf Rinder- und Schweineinsulin.
 3. In diesem Fall sind im Nabelschnurserum höhere Insulin-antikörpertiter vorhanden als im Serum der Mutter.
-

4. Ingrid L., 21 Jahre.

Diagnose: Diabetes mellitus seit 4 Monaten, I. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Keine.

Verlauf:

Entgleister Diabetes bei Mens VII. Blutzucker anfangs 155 - 95 mg%. Umstellung von Alt-Insulin auf 48 E Depot-Insulin/die. Blutzucker ständig niedrig, Insulin muß reduziert werden (bis auf 12 E Depot-Insulin/die).

Aceton: Positiv.

Art der Entbindung: Sectio caesarea abdominalis.

Untersuchungsergebnis:

1. Bei Mutter und Kind sind die Reaktionsunterschiede zwischen Rinder- und Schweineinsulin geringfügig: die Empfindlichkeit gegen die beiden verschiedenen Tierinsuline ist ungefähr gleich.

2. Das Kind reagiert auf beide Antigenchargen stärker als die Mutter.
 3. In diesem Fall enthält das Nabelschnurserum mehr Insulinantikörper als das Serum der Mutter.
-

5. Ingrid H., 26 Jahre.

Diagnose: Diabetes mellitus seit 1949, intrauteriner Fruchttod, II. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Tote Frühgeburt, Mazeration
3. Grades 1965.

Verlauf:

<u>Blutzuckertagesprofil:</u>	<u>Insulindosis:</u>
3.12.66: 200-250-270 mg%	40 E Dep./die
4.12.66: 140-200-230 mg%	8 E -20 E -20 E Alt
5.12.66: 130-140-160 mg%	8 E -20 E -20 E Alt

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Vaginal, Embryotomie.

Untersuchungsergebnis:

1. Die Mutter reagiert gegen Rinder- und Schweineinsulin etwa gleich stark. Das Kind reagiert wenig stärker auf Schweineinsulin als auf Rinderinsulin.
 2. Die Mutter reagiert schwächer auf Rinder- und Schweineinsulin als das Kind.
 3. Die passive Hämagglutination und die Mikropräzipitation zeigen, daß im Nabelschnurserum höhere Insulinantikörpertiter vorhanden sind als im mütterlichen Serum.
-

6. Gretel D., 26 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 6 Wochen, drohende intra-uterine Asphyxie, I. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Keine.

Verlauf: Ohnmachtsanfälle.

<u>Blutzuckertagesprofil:</u>	<u>Insulindosis:</u>
26.11.66: 150-150- - mg%	12 E -8 E -8 E -8 E -8 E Alt
4.12.66: 130-120-150 mg%	16 E -16 E -16 E -16 E Alt
6.12.66: 140-140-120 mg%	16 E -16 E -16 E - 8 E Alt

Aceton: Positiv.

Art der Entbindung: Sectio caesarea abdominalis.

Untersuchungsergebnis:

1. Beide Chargen, Rinder- und Schweineinsulin, stellen bei Mutter und Kind etwa gleichstarke Antigene dar.
 2. Das Kind reagiert sowohl auf Rinder- als auch auf Schweineinsulin stärker als die Mutter.
 3. Dieser Fall zeigt, daß im Nabelschnurserum höhere Insulinantikörpertiter vorhanden sind als im Serum der Mutter.
-

7. Renate F., 20 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 1958, Präeklampsie, II. Para.

Vorherige Schwangerschaften:

Geburt eines gesunden Kindes 1963, vorzeitige Einleitung wegen Präeklampsie; Fehlgeburt MensII 1964.

Verlauf: Übelkeit, Ödeme, Hypertonie.

<u>Blutzuckertagesprofil:</u>	<u>Insulindosis:</u>
27.12.66: 340-290-200 mg%	16 E -16 E -16 E -16 E Alt
28.12.66: 220-200-260 mg%	16 E -16 E -16 E -16 E Alt

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Vaginal, Geburtseinleitung.

Untersuchungsergebnis:

1. Während bei der Mutter eine stärkere Reaktion mit Rinderinsulin zu beobachten ist, reagiert das Kind etwa gleich stark gegen Rinder- und Schweineinsulin.
 2. Die Mutter reagiert gegen Rinder- und Schweineinsulin schwächer als das Kind.
 3. Im Nabelschnurserum sind in diesem Falle höhere Insulinantikörpertiter nachweisbar als im mütterlichen Serum.
-

8. Barbara H., 25 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 1952, drohende Dekompensation, I. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Keine.

Verlauf: Blutungen, Erbrechen, Pyelitis.

Blutzuckertagesprofil:

Insulindosis:

9.1.67: 146-218-195 mg%	36 E Dep.
14.1.67: 190-325-253 mg%	40 E Dep.
15.1.67: 120-230-248 mg%	44 E Dep.

Aceton: Andauernd positiv.

Art der Entbindung: Sectio caesarea abdominalis.

Untersuchungsergebnis:

1. Bei der Mutter sind die Reaktionen mit Rinder- und Schweineinsulin etwa gleich stark, dagegen reagiert das Kind stärker auf Rinderinsulin.
 2. Das Kind reagiert gegen beide Insulinchargen stärker als die Mutter.
 3. In diesem Falle sind im Nabelschnurserum höhere Insulinantikörpertiter meßbar als im Serum der Mutter.
-

9. Brigitte T., 24 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 7 Wochen, Präeklampsie,
III. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Geburt eines gesunden Kindes
1962, Totgeburt 1964.

Verlauf:

Blutzuckertagesprofil:

Insulindosis:

5.12.66: 140-130-140 mg% 12 E -12 E -12 E -12 E Alt

6.12.66: 125-140-160 mg% 12 E -12 E -12 E -12 E Alt

7.12.66: - -130-150 mg% 12 E -12 E -12 E -12 E Alt

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Vaginal.

Untersuchungsergebnis:

1. Das Kind reagiert stärker auf Rinderinsulin als auf Schweineinsulin. Die Mutter reagiert auf Rinder- und auf Schweineinsulin etwa gleich stark.
 2. In Bezug auf Rinderinsulin reagiert das Kind wenig stärker als die Mutter, gegen Schweineinsulin reagieren Mutter und Kind etwa gleich stark.
 3. In diesem Fall sind im Nabelschnurserum nur wenig mehr Insulinantikörper gegen Rinderinsulin enthalten als im mütterlichen Serum. Die Titerdifferenz ist gering.
-

10. Marianne K., 23 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 1955, Hydramnion, II. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Fehlgeburt Mens VIII 1965.

Verlauf:

Insulindosis:

36/ 8 E Novo-Rapitard

vor der Gravidität

40/20 E Novo-Rapitard

während der Gravidität

24-16-16 E Alt

kurz vor der Entbindung

Aceton: Positiv.

Art der Entbindung: Sectio caesarea abdominalis.

Untersuchungsergebnis:

1. Mutter und Kind reagieren stärker auf Schweineinsulin als auf Rinderinsulin.
 2. Der Unterschied der Reaktion gegen Rinderinsulin ist zwischen Mutter und Kind sehr gering. Auf Schweineinsulin reagiert das Kind wenig stärker als die Mutter.
 3. Im Nabelschnurserum sind in diesem Fall nur gegen Schweineinsulin etwas höhere Insulinantikörpertiter nachweisbar als im Serum der Mutter. Der Unterschied ist geringfügig.
-

11. Jutta P., 27 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 1952, Präeklampsie, I. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Keine.

Verlauf: Ödeme an beiden Knöcheln, RR-Anstieg.

Blutzuckertagesprofil:

Insulindosis:

5.1.67: 140-180-260 mg%

24 E Dep. / 16 E Komb.

6.1.67: 130-160-150 mg%

24 E Dep. / 16 E Komb.

7.1.67: 180-250-120 mg%

24 E Dep. / 16 E Komb.

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Vaginal, Geburtseinleitung.

Untersuchungsergebnis:

1. Die Mutter reagiert stärker auf Schweineinsulin als auf Rinderinsulin, das Kind reagiert stärker auf Rinderinsulin als auf Schweineinsulin.
 2. Mutter und Kind reagieren etwa gleich stark auf Rinderinsulin. Auf Schweineinsulin reagiert die Mutter stärker als das Kind.
 3. In diesem Fall ist im Serum der Mutter in Bezug auf Schweineinsulin ein höherer Insulinantikörpertiter ablesbar als im Nabelschnurserum.
-

12. Karin K., 27 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 5 Wochen, Präeklampsie, I. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Keine.

Verlauf:

Blutzuckertagesprofil:

Insulindosis:

12.1.67: 140-160-110 mg% --- -12 E -8 E Alt

13.1.67: 120-130-150 mg% 8 E - 8 E -8 E Alt

14.1.67: 140-140-180 mg% 8 E - 8 E -8 E Alt

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Vaginal, Geburtseinleitung.

Untersuchungsergebnis:

1. Die Reaktionen auf Rinderinsulin sind bei Mutter und Kind stärker als auf Schweineinsulin.
 2. Die Mutter reagiert auf Rinder- und Schweineinsulin wenig stärker als das Kind.
 3. In diesem Fall sind im mütterlichen Serum etwas höhere Insulinantikörpertiter vorhanden als im Nabelschnurserum.
-

13. Monika W., 25 Jahre

Diagnose: Diabetes mellitus seit 15 Monaten, II. Para.

Vorherige Schwangerschaften: Totgeburt 1964.

Verlauf:

Blutzuckertagesprofil:

Insulindosis:

28.12.66: 101-119-83 mg% 20 E -8 E -12 E Alt

29.12.66: - -176-66 mg% 20 E -8 E -12 E Alt

Aceton: Ø

Art der Entbindung: Sectio caesarea abdominalis.

Untersuchungsergebnis:

1. Die Mutter reagiert auf Rinder- und Schweineinsulin gleich stark, das Kind reagiert stärker auf Schweineinsulin.
2. Die Reaktionen auf Rinder- und Schweineinsulin sind bei der Mutter stärker als beim Kind.
3. Im Serum der Mutter sind in diesem Fall höhere Insulinantikörpertiter festzustellen als im Nabelschnurserum.

III. Zusammenfassende Beurteilung der Resultate

1. Anamnesen

Die zusammenfassende Beurteilung der Krankengeschichten (Tabelle I) zeigt ein für die Zusammenhänge von Schwangerschaft und Diabetes typisches Bild.

Von den 13 Frauen hatten sechs schon einmal eine Totgeburt gehabt; von ihnen hatten zwei die Totgeburt zu einem Zeitpunkt, als der Diabetes mellitus sich noch nicht klinisch manifestiert hatte.

Auffallend hoch ist der Anteil der Kinder, die durch eine Sectio caesarea abdominalis zur Welt gekommen sind. Diese Art der vorzeitigen Entbindung ist insbesondere bei Diabetikerinnen angezeigt, da die Feten erfahrungsgemäß besonders in den letzten Wochen der Gravidität der Gefahr des intrauterinen Fruchttodes ausgesetzt sind. Daß diese Gefahr trotz vorzeitiger Geburtseinleitung immer noch besteht, wird durch Fall 5 bestätigt, bei dem die Geburt in der 36ten Woche der Schwangerschaft eingeleitet werden mußte. Bei dem toten Kind handelte es sich um eine Mazeration 1. - 2. Grades.

In der Übersicht über das Alter der Neugeborenen ist deutlich zu erkennen, daß kaum eine Schwangerschaft infolge der vorzeitigen Einleitung bis zum Ende ausgetragen wurde.

Die Durchschnittswerte für Gewicht und Körperlänge der Neugeborenen liegen scheinbar noch im Normbereich. Unter Berücksichtigung des niedrigen Durchschnitts der Schwangerschaftsdauer sind diese Werte jedoch als erhöht zu betrachten.

Von den 13 Schwangerschaften verliefen insgesamt nur drei ohne anamnestisch ersichtliche Komplikationen. Die Ursache der gehäuften Fälle von Hydramnion und Präeklampsie bei Diabetikerinnen ist heute noch weitgehend unbekannt. In wieweit die in den Anamnesen gehäuft aufgeführten Anomalien mit den im Verlauf der Schwangerschaft auftretenden unphysiologischen Verhältnissen, wie Hyper- und Hypoglykämie oder verstärktes Auftreten von Insulinantagonisten und Insulinantikörpern, zusammenhängen, läßt sich ebenfalls nicht mit Sicherheit beantworten.

T A B E L L E I

Fall Nr.	Al- ter der Mut- ter in Jah- ren	Zahl der Tot- gebur- ten oder Aborte	Par- tus	Art der Entbin- dung	Alter des Neug. in Wo- chen	Gewicht/ Länge/ Ge- schlecht	Komplika- tionen	Dauer des Diabe- tes der Mutter
1	21	1	II	vaginal	39,5	4450/ 54/ w	Hydram- nion, drohen- des Koma	7 Jahre
2	26	--	II	vaginal	36,5	4650/ 53/ w	Hydram- nion	4 Jahre
3	27	--	I	Sectio	39	2900/ 51/ w	---	6 Wochen
4	31	--	I	Sectio	37	3750/ 52/ m	Hypo- glykämie	4 Monate
5	26	1	II	vaginal	35,5	4350/ 56/ m	intra- uteri- ner Frucht- tod	17Jahre
6	26	--	I	Sectio	35	2500/ 49/ m	---	6 Wochen
7	20	1	II	vaginal	35	2930/ 48/ w	Präek- lampsie	8 Jahre
8	25	--	I	Sectio	38,5	3900/ 51/ m	drohen- de De- kompens- ation	5 Jahre
9	24	1	III	vaginal	40	3750/ 53/ w	Präek- lampsie	7 Wochen
10	23	1	II	Sectio	35	3720/ 54/ m	Hydram- nion	11Jahre
11	27	--	I	vaginal	37	3050/ 49/ w	Präek- lampsie	15Jahre
12	27	--	I	vaginal	36	2600/ 44/ w	Präek- lampsie	5 Wochen
13	25	1	II	Sectio	37	4100/ 54/ m	---	15Monate

Das Alter der Neugeborenen beträgt im Durchschnitt 37 Wochen,
das Gewicht durchschnittlich 3590 g.

Anmerkung: w = weiblich
m = männlich

2. Gesamteiweiß und Elektrophorese

Der normale Gesamteiweißwert für Neugeborene beträgt etwa 5,8 g% (43) und für gravide Frauen etwa 6,8 g% (28). Die in dieser Untersuchung durchschnittlich leicht erniedrigten Werte sind damit zu erklären, daß von Anfang bis Ende der Schwangerschaft der Serumproteingehalt des Feten kontinuierlich ansteigt. Da die Mütter im Mittel drei Wochen vor dem Termin entbunden haben, ist der leicht erniedrigte Gesamteiweißwert im Neugeborenen Serum verständlich. Die Mütter erhielten vor und während der Geburt zum Teil beträchtliche Mengen von Wehenmitteln, die in einer Infusionsflüssigkeit gelöst waren. Ebenso erhielten die Mütter, bei denen eine Sectio caesarea vorgenommen werden mußte, während der Operation Infusionen, so daß auch bei den Müttern ein erniedrigter Gesamteiweißwert erwartet werden konnte (Tabelle II).

TABELLE II

Gesamteiweißwerte in g%

Fall:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Mittel
M:	7,3	4,8	4,0	7,3	4,5	4,7	8,0	5,5	9,5	6,7	5,0	4,8	6,3	6,0
N:	7,0	4,5	4,2	6,5		5,2	4,0	5,2	6,7	5,1	4,8	5,8	4,5	5,3

Anmerkung: M = Serum der Mutter, N = Nabelschnurserum

TABELLE III

Mittelwerte der Elektrophorese und Unterwanderungselektrophorese

	g%		rel%		Unterwanderung mit			
					Rinderinsulin rel%		Schweineinsulin rel%	
	M	N	M	N	M	N	M	N
Alb.	2,864	3,094	48,2	57,4	46,1	58,2	49,4	58,6
α_1	0,438	0,305	7,3	5,9	7,1	5,6	7,5	5,9
α_2	0,699	0,349	11,4	6,6	12,2	6,3	11,9	6,8
β	1,157	0,715	18,6	15,0	19,0	13,7	17,6	13,1
γ	0,872	0,830	14,5	15,1	15,6	15,7	13,6	15,6

Aus den in Tabelle III zusammengefaßten Mittelwerten der Elektrophorese der 26 untersuchten Seren sind Abweichungen von den von WUNDERLY (60) ermittelten Normalwerten der einzelnen Serumfraktionen erkennbar.

Die prozentualen Anteile der Albumine sind bei Mutter und Kind im unteren Normbereich. Die α_1 -Globulinfraktionen liegen für Mutter und Kind leicht über dem Durchschnitt. Im Serum der Mutter sind die α_2 -Globuline vermehrt, im Nabelschnurserum fällt ihr durchschnittlicher Wert in den Normbereich. Am auffallendsten ist die beträchtliche Erhöhung der β -Globuline sowohl im Serum der Mutter als auch im Nabelschnurserum. Die β -Globuline im Neugeborenen Serum stammen nicht von der Mutter, da sie nicht transplacental übertragen werden. Die Vermehrung der α_2 - und β -Globuline ist für Diabetikerinnen typisch (54).

Die γ -Globulinkonzentrationen von Mutter und Kind liegen im unteren Bereich der Norm. Viele Autoren haben für das Neugeborene einen γ -Globulinspiegel beschrieben, der den der Mutter übersteigt (36,43,45,61). Die relativen γ -Globulinwerte des Neugeborenen übertreffen in sieben Fällen (Fall: 2,3,4,6,7,9,13) den Wert für die Mutter. Dagegen sind die absoluten γ -Globulinwerte nur in vier Fällen (Fall: 3,4,6,12) im Nabelschnurblut höher als im Blut der Mutter, in fünf Fällen (Fall: 1,2,8,9,13) etwa gleich und in drei Fällen (Fall: 7,10,11) signifikant vermindert.

Diese Diskrepanz zwischen den Angaben in der Literatur und den eigenen Ergebnissen kann durch die verkürzte Schwangerschaftsdauer in der Mehrzahl der Fälle erklärt werden. Da die Permeabilität der Placenta im Laufe der Gravidität ständig zunimmt (44), haben vor dem Termin geborene Kinder einen niedrigeren γ -Globulinspiegel als termingerecht geborene Kinder, da die γ -Globuline des Neugeborenen aus dem mütterlichen Blut stammen.

Für die einzelnen Mutter-Kind-Paare bestehen keine Gemeinsamkeiten bezüglich der Lokalisation der Insulinantikörper im γ -Globulinspektrum. Ebenso wenig besteht eine Übereinstimmung in der Lokalisation der Rinder- und Schweineinsulinantikörper. In den 13 Seren der Mütter sind die Insulinantikörper etwa mit gleicher Häufigkeit auf die α_2 -, β - und γ -Globuline verteilt. Hinsichtlich der Verteilung der Antikörper in den 13 Nabelschnurseren läßt sich die bei den mütterlichen Seren festgestellte gleichmäßige Verteilung nicht nachweisen; die α_2 - und γ -Globulinzonen sind der β -Globulinzone gegenüber bevorzugte Lokalisationen (Tabelle IV).

Die in Tabelle IV aufgeführten Zahlenwerte ergeben sich aus dem Unterschied der rel % der normalen Elektrophorese und den rel % der Unterwanderungselektrophorese für α_2 -, β - und γ -Globuline.

T A B E L L E I V

Lokalisationen der Insulinantikörper

F A L L	M						N					
	Unterwanderung mit						Unterwanderung mit					
	Rinderinsulin			Schweineinsulin			Rinderinsulin			Schweineinsulin		
	α_2	β	γ	α_2	β	γ	α_2	β	γ	α_2	β	γ
1	3,3		5,2	0,9			1,3	3,6	0,5	2,4		1,3
2			4,4									1,5
3		8,8			6,3		0,8		5,2			4,1
4			4,5			0,6			2,0		1,2	2,2
5	0,9			0,8		0,6		3,6			2,1	
6	2,7	1,2	1,1	4,3		0,7		0,7	0,4		4,0	
7	2,0		1,9				1,6			1,9		
8	6,0	1,0		6,6	0,7							2,8
9			4,0	0,4	2,4		0,7			1,9		
10	2,4	5,3		5,5	6,3		1,3		2,4			2,3
11	0,3					2,5			2,1			
12		2,7		1,8	1,8		0,6			2,4		
13			0,7			1,4	1,1		0,7	1,9		

3. Immunelektrophorese und Doppeldiffusion im Agargel

Die Immunelektrophorese und die Doppeldiffusion sollten zeigen, ob bestimmte Serumproteinfraktionen außergewöhnlich stark vertreten sind. Durch die Lokalisation der Insulinantikörper in der Unterwanderungselektrophorese und den Vergleich mit den in der Immunelektrophorese und Doppeldiffusion besonders stark ausgebildeten Präzipitaten sollten die Insulinantikörper genauer als in der Unterwanderungselektrophorese allein lokalisiert werden. Da es nur in wenigen Fällen zu Übereinstimmungen der Ergebnisse mit den angeführten Methoden gekommen ist, kann die Zugehörigkeit der Insulinantikörper zu bestimmten Serumfraktionen nur durch die Unterwanderungselektrophorese grob bestimmt werden.

Die γ_7 S-Globulinfraktion ist sowohl im Nabelschnurserum als auch im Serum der Mutter regelmäßig gut darstellbar. Die Präzipitate sind in der Immunelektrophorese in allen Fällen sichtbar ausgebildet und in der Doppeldiffusion immer in allen Serumverdünnungen nachweisbar.

Auffallend ist die gute Darstellung der β_2A - und β_2M -Globulinfraktionen in den Seren der Mütter. Die β_2A -Globulinfraktion ist mit der Doppeldiffusionsmethode in drei Fällen sogar bis zu einer höheren Serumverdünnung präzipitiert worden als die βL -Globulinfraktion.

Übereinstimmend mit Literaturhinweisen über das Fehlen der β_2 -Globuline im Neugeborenenblut ist auch im Nabelschnurblut der untersuchten Fälle diese Serumfraktion nicht nachgewiesen worden. Dieses Ergebnis widerspricht der Ansicht einer Lokalisation der Insulinantikörper ausschließlich in der β, γ -Globulinzwischenzone (55); denn im Nabelschnurserum sind hohe Antikörpertiter ermittelt worden, deren Lokalisation bei Fehlen der β_2 -Globuline in anderen Plasmaproteinfraktionen gesucht werden muß. Dies besagt nicht, daß die β_2 -Globuline beim Erwachsenen keine Träger von Insulinantikörpern sind, aber ein Anspruch auf Ausschließlichkeit muß abgelehnt werden.

Durch die Abbildung 1 wird die Placierung der einzelnen Immunsere und Patientenserumverdünnungen auf der OUCHTERLONY-Rosette verständlich.

In den Abbildungen 2 - 4 sind drei Beispiele der Doppeldiffusion im Agargel dargestellt.

Die in dieser Arbeit untersuchten 13 Mutter-Kind-Paare lassen sich in drei Gruppen einteilen (s.S.37). Von den drei Gruppen ist je ein Fall abgebildet.

Die ersten vier Photographien (Abb. 2) zeigen einen Fall der Gruppe 1, in der im Nabelschnurserum höhere Antikörpertiter abgelesen wurden als im Serum der Mutter (Fall 7).

Abbildung 3 stellt einen Fall aus der Gruppe 2 dar, in der die Antikörpertiter im mütterlichen und im Nabelschnurblut nahezu gleich sind (Fall 10).

In der Abbildung 4 ist ein Fall aus der Gruppe 3 gezeigt, in der im Blut der Mutter ein höherer Antikörpertiter festgestellt wurde als im Nabelschnurblut (Fall 13).

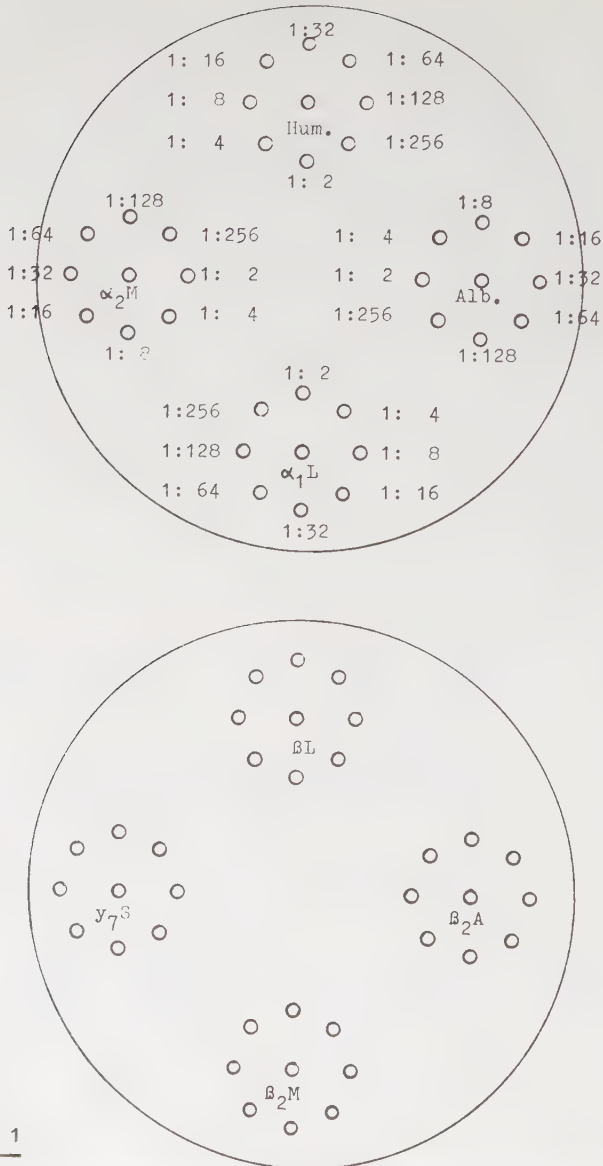
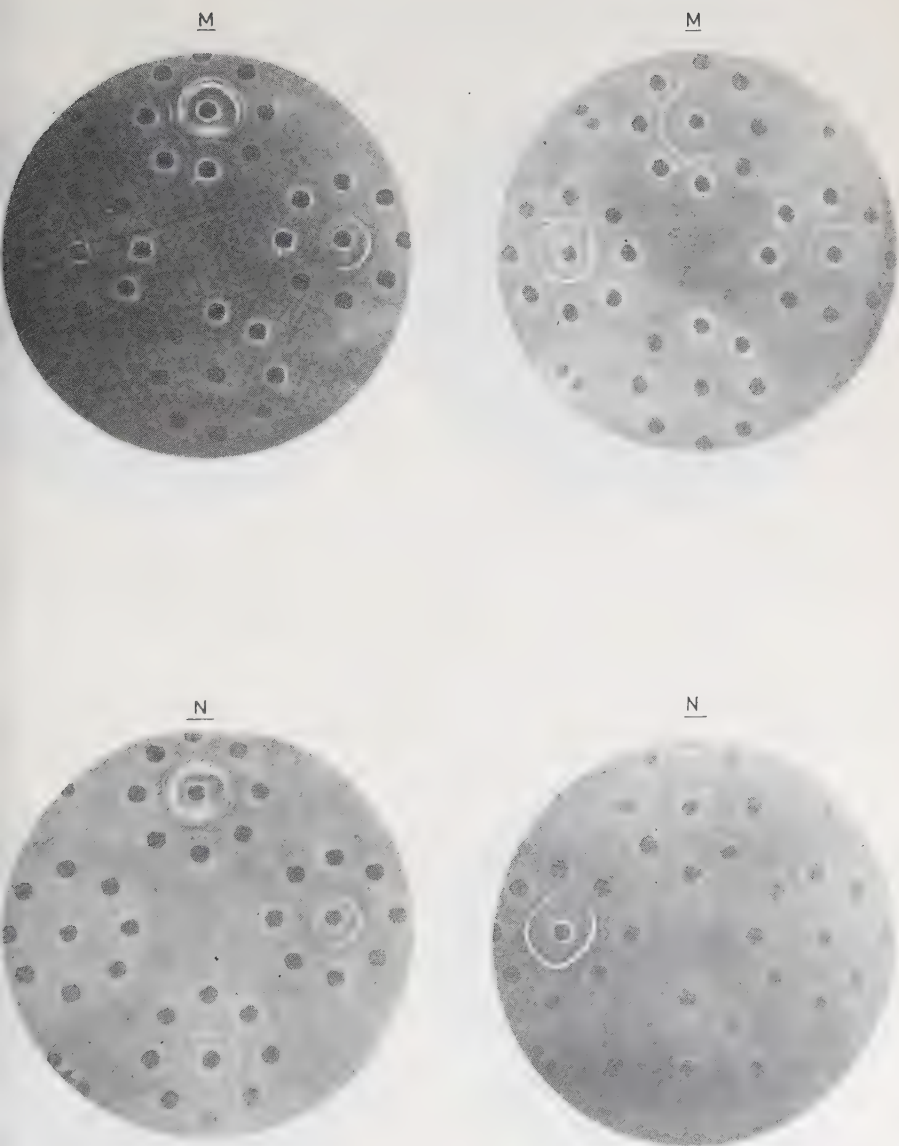
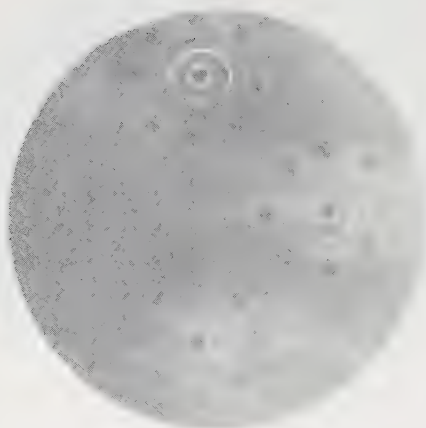


Abb. 1

Jeweils in der Mitte der Serumverdünnungen befinden sich die Immunseren, z.B. Hum. = Antihumanserum.



M



M



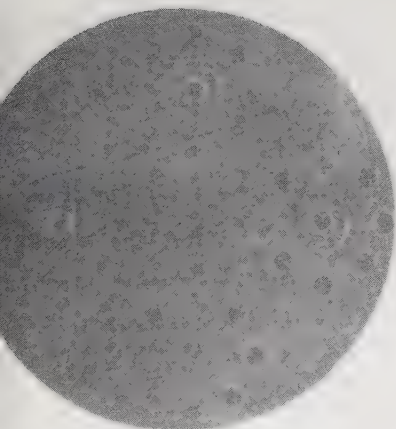
N



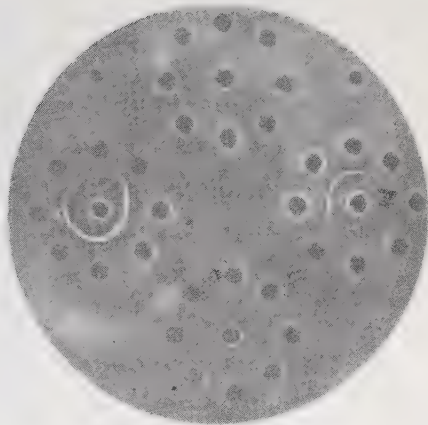
N



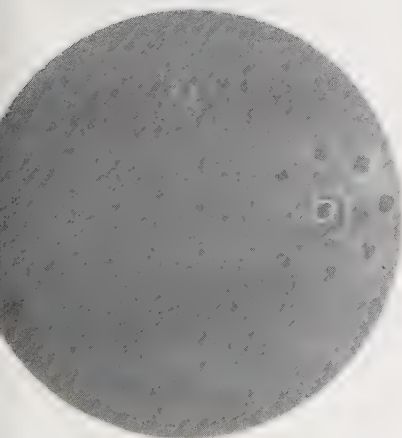
M



M



N



N



4. Mikropräzipitation

Nur in Fall 1 und 2 sind die Mikropräzipitationen sowohl für das Nabelschnurserum als auch für das Serum der Mutter eindeutig positiv. In fünf Fällen, bei denen keine Insulinantikörper im mütterlichen Serum nachweisbar sind, reagiert das Nabelschnurserum schwach positiv (Fall 5,6,10,11,13). Da diese Methode einen gewissen Grad von Unspezifität aufweist, sind die geringen Unterschiede in den genannten fünf Fällen nur im Zusammenhang mit der passiven Hämagglutination zu interpretieren.

Bei den vergleichenden Mikropräzipitationen zwischen mütterlichem Serum und Nabelschnurserum gibt es drei Möglichkeiten der Reaktion. Diese drei verschiedenen Möglichkeiten sind in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5 zeigt eine Zusammenstellung aus den Fällen 1 und 2.

Die Abbildung 5 zeigt unter a) zwei Präzipitatreifen mit stärkerer Reaktion im Nabelschnurserum als im mütterlichen Serum gegen Rinderinsulin (Fall 1), unter b) annähernd gleich große Präzipitatkpunkte für das Nabelschnurserum und für mütterliches Serum gegen Rinderinsulin (Fall 2), unter c) größere Präzipitationen des mütterlichen Serums als des Nabelschnurserums gegen Schweineinsulin (Fall 2).

	<u>M</u> a		<u>M</u> b		<u>M</u> c	
1: 2		+		+++		++
1: 4		+		+++		++
1: 8		+		+++		++++
1: 16		+		+++		++++
1: 32		+		+++		++++
1: 64		+		+++		++++
1:128		+		+++		++++
1:256		±		+		+

	<u>N</u> a		<u>N</u> b		<u>N</u> c	
1: 2		++		+++		+
1: 4		+++		+++		++
1: 8		+		+++		++++
1: 16		+++		++		++++
1: 32		+++		+++		++
1: 64		++		+++		++
1:128		±		+		++
1:256		±		+		++

5. Passive Hämagglutination

Bei der Ablesung der passiven Hämagglutination ist eine eigenartige Erscheinung zu beobachten: die stärksten Bodensatzagglutinate treten nicht im Bereich geringster Serumverdünnungen auf, sondern in den meisten Fällen in den mittleren Verdünnungsbereichen. Dieser Reaktionsablauf ist in der Insulinserologie nicht allzuseiten, er ist durch das Prozononphänomen zu erklären. Das Prozononphänomen ist auf Inhibitoren, vielleicht vom Typ blockierender Antikörper zurückzuführen. Diese Inhibitoren hemmen in bestimmten Verdünnungsstufen die Erythrozytenagglutination. Durch das Prozononphänomen kommt es in einer Verdünnungsstufe zu einem Rückgang der Reaktionsstärke und in der nächsten Verdünnung erneut zu einem Anstieg.

Die passive Hämagglutination mit Rinderinsulin als Antigen zeigt in acht Fällen eine stärkere Reaktion des Nabelschnurserums als des mütterlichen Serums, in zwei Fällen etwa gleich starke Reaktionen und in drei Fällen stärkere Reaktionen des mütterlichen Serums. Bei Verwendung von Schweineinsulin als Antigen reagiert das Nabelschnurserum in neun Fällen stärker und in drei Fällen schwächer als das Serum der Mutter; in einem Fall sind die Reaktionen etwa gleich stark.

Die Mütter reagieren in vier Fällen stärker auf Schweineinsulin und in drei Fällen stärker auf Rinderinsulin; in sechs Fällen stellen Rinder- und Schweineinsulin etwa gleich starke Antigene dar. Die Neugeborenen haben in sechs Fällen mehr Antikörper gegen Rinderinsulin und in vier Fällen mehr Antikörper gegen Schweineinsulin im Blut; in drei Fällen sind die Antikörpertiter gegen Rinder- und Schweineinsulin nahezu gleich hoch (Tabelle V).

Nach diesen Ergebnissen läßt sich nicht eindeutig feststellen welches von beiden Chargen - Rinder- oder Schweineinsulin - ein stärkeres Antigen darstellt. Im Neugeborenenblut sind meistens mehr Insulinantikörper nachweisbar als im Blut der Mutter.

Beziehungen zwischen dem Schweregrad der diabetischen Stoffwechseldekompensation der Mutter, dem Geburtsgewicht und dem Antikörpertiter im Nabelschnurblut lassen sich in dieser Untersuchung nicht nachweisen.

T A B E L L E V

Fall	Reaktion mit Rinderinsulin	Reaktion mit Schweineins.	M	N
1	N - M	N - M	S - R	S - R
2	N - M	N - M	S - R	S - R
3	N - M	N - M	R - S	S - R
4	N - M	N - M	R = S	R = S
5	N - M	N - M	R = S	S - R
6	N - M	N - M	R = S	R = S
7	N - M	N - M	R - S	R = S
8	N - M	N - M	R = S	R - S
9	N - M	N = M	R = S	R - S
10	N = M	N - M	S - R	S - R
11	N = M	M - N	S - R	R - S
12	M - N	M - N	R - S	R - S
13	M - N	M - N	R = S	S - R
9x N - M	9x N - M	4x S - R	6x S - R	
2x N = M	1x N = M	6x R = S	3x R = S	
2x M - N	3x M - N	3x R - S	4x R - S	

Tabelle 5 zeigt, in welchen Fällen das Nabelschnurserum stärker auf Insulin reagiert als das Serum der Mutter und umgekehrt und in welchen Fällen die Reaktion mit Rinder- oder Schweineinsulin stärker ist. Dabei steht der jeweils stärkere Reaktionspartner an erster Stelle. Gleich starke Reaktionen sind durch Gleichheitszeichen gekennzeichnet.

Nach den in Tabelle 5 zusammengefaßten unterschiedlichen Ergebnissen der passiven Hämagglutination lassen sich die 13 untersuchten Fälle in drei Gruppen einteilen.

1. In der 1. Gruppe werden im Nabelschnurblut eindeutig höhere Antikörpertiter gegen Insulin festgestellt als im Blut der Mutter (Fall 1 - 8).
2. In der 2. Gruppe sind die Unterschiede der Antikörpertiter zwischen Nabelschnurblut und mütterlichem Blut so geringfügig, daß man die ermittelten Werte als zu einer Größenordnung gehörig betrachten kann (Fall 9 - 10).

3. In der 3. Gruppe ist eine deutliche Tendenz zu höheren Antikörpertitern im mütterlichen Blut als im Nabelschnurblut zu beobachten (Fall 11 - 13).

Von jeder der drei Gruppen sind zwei zu je einem Mutter-Kind-Paar gehörige graphische Darstellungen der zweiten Ablesung der passiven Hämagglutination abgebildet. Die Kurve für mütterliches Serum steht jeweils links und für Nabelschnurserum jeweils rechts. Die Abszisse kennzeichnet die einzelnen Verdünnungsstufen, die Ordinate die Höhe des Titers von 0 bis ++++.

Die Abbildung 6 zeigt unter a) zwei Kurven aus der Gruppe 1 (Fall 3, passive Hämagglutination mit Schweineinsulin als Antigen), unter b) zwei Kurven aus der Gruppe 2 (Fall 9, passive Hämagglutination mit Schweineinsulin als Antigen) und unter c) zwei Kurven aus der Gruppe 3 (Fall 13, passive Hämagglutination mit Rinderinsulin als Antigen).

6. Blutzucker

Die tabellarische Gegenüberstellung der Blutzuckerwerte aus dem Blut der Mutter und dem Nabelschnurblut (Tabelle VI) zeigt deutlich die Abhängigkeit des fetalen vom mütterlichen Blutzucker.

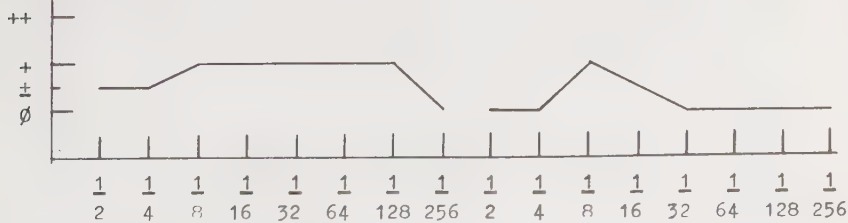
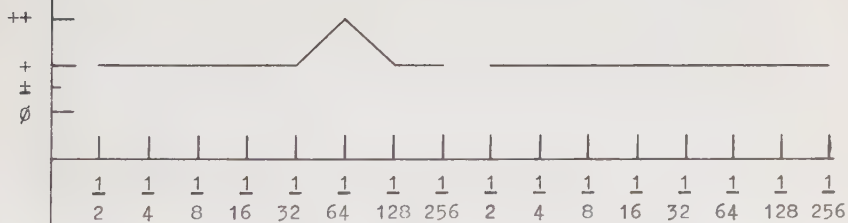
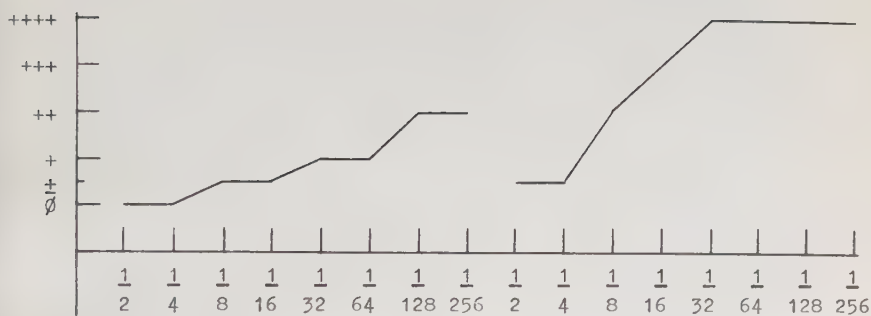
T A B E L L E VI

Blutzuckerwerte
in mg %

Fall:	3	4	6	7	8	9	10	11	12	13	Mittel
M:	70	185	90	300	100	95	295	195	130	150	161
N:	80	95	90	210	95	80	245	180	115	155	135

In sieben Fällen ist der Blutzucker der Mutter höher und in zwei Fällen niedriger als der Blutzucker im Nabelschnurblut; in einem Fall sind die Blutzuckerwerte der Mutter und des Nabelschnurbluts gleich hoch.

Die Dominanz des mütterlichen über den fetalen Kohlenhydratstoffwechsel ist in der Literatur eine bekannte Tatsache (33,50).



IV. Diskussion

1. Der Insulinantikörpertiter im Nabelschnurblut

In 9 von 13 Fällen sind im Nabelschnurblut höhere Insulinantikörpertiter nachgewiesen worden als im mütterlichen Blut. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit den Resultaten von SIELLACY und GOETZ (55) und JØRGENSEN überein. Diese Untersucher haben geringere Insulinantikörpertiter im Nabelschnurblut festgestellt, während GOODER und FREDINKEL bei der Mutter und beim Neugeborenen gleiche Insulinantikörpertiter beobachtet haben. JØRGENSEN hat außerdem die Insulinkonzentrationen von 13 Mutter-Kind-Paaren unmittelbar post partum mit der "Immunological detectable Insulin"-Methode bestimmt. In allen Fällen war die Insulinkonzentration im Nabelschnurblut höher als im Blut der Mutter, obwohl die dem Feten aus dem Kreislauf der Mutter transplacental zugeführte Glukosemenge den mütterlichen Glukosespiegel nicht übersteigt.

Diese Erscheinung könnte man gut durch eine erhöhte fetale Insulinresistenz, bedingt durch einen höheren Insulinantikörpertiter, erklären. JØRGENSEN selbst fand in seiner Untersuchung keine höheren Antikörpertiter im Nabelschnurblut; es wurden aber auch nur die Antikörper im γ -Globulinbereich bestimmt.

Das Ergebnis von THORELL, der beim Meerschweinchen höhere fetale Insulinantikörpertiter festgestellt hatte als bei der Mutter, wird durch die vorliegende Untersuchung beim Menschen unterstützt.

Die angewandte Methode der passiven Hämagglutination hat den bei anderen Untersuchern verwendeten Methoden gegenüber den Vorteil, daß nicht nur die Insulinantikörper in der γ -Globulinfraktion erfaßt werden, sondern auch die der α_2 - und β -Globulinfraktion angehörenden Insulinantikörper. Daher ist ein in Bezug auf andere Ergebnisse unterschiedliches Resultat verständlich.

Die Beobachtung, daß im Kreislauf von Neugeborenen mehr Antikörper als im Kreislauf der Mutter nachweisbar sind, haben auch andere Autoren für andersartige Antikörper beschrieben (6, 15). HARR, GLENNY und PADAIL (6) haben z.B. bei Meerschweinchen höhere Diphtherieantitoxintiter im Nabelschnurblut als im Blut der Mutter nachweisen können. Der höhere Antikörpertiter im

Neugeborenenblut wurde - soweit er sich auf Antikörper der γ -Globulinfraktion bezieht - mit einem langsameren Abbau der γ -Globuline beim Neugeborenen erklärt (54). Die Halbwertszeit für γ -Globuline beträgt beim Erwachsenen 17,3 Tage, beim Kind 22 Tage und beim Neugeborenen 33 Tage (4). SPELLACY und GOETZ (55) haben für Insulinantikörper eine mittlere Halbwertszeit von 25 Tagen beim Neugeborenen festgestellt.

Die Insulinantikörper sind aber nicht nur in der γ -Globulinzone lokalisiert, sondern auch in der α_2 - und β -Globulinfraktion, so daß ihr vermehrtes Vorkommen im Nabelschnurblut nicht mit Sicherheit auf einen langsameren Antikörperabbau während der Fetalzeit zurückgeführt werden kann.

2. Die Herkunft der Insulinantikörper im Neugeborenenblut

Da eigene Untersuchungen die Anwesenheit von Insulinantikörpern im Nabelschnurblut ergeben haben, stellt sich nun die Frage nach ihrer Herkunft. Theoretisch wären folgende Möglichkeiten denkbar:

Die Antikörper werden vom Feten selbst gebildet (55).

Die Antikörper werden von der Placenta gebildet.

Die Antikörper stammen von der Mutter.

In den folgenden Kapiteln werden neben der Bezeichnung "Antikörper" auch die Begriffe "Gammaglobuline" und "Immunglobuline" annähernd synonym gebraucht. Unter folgenden Gesichtspunkten erscheint dies gerechtfertigt. Es gibt Hinweise, die für die Antikörpernatur des gesamten Gammaglobulins und gegen die Existenz unspezifischen Gammaglobulins sprechen (54). Agammaglobulinämische Patienten können weder Antikörper noch unspezifische Gammaglobuline bilden, Antikörper und unspezifische Gammaglobuline werden in Zellen gleichen Typs synthetisiert, unter sterilen Bedingungen aufgezogene Ratten bilden nur ganz geringe Mengen von Gammaglobulinen.

Unter dem Begriff der Immunglobuline werden die β_2A -, β_2M - und γ -Globuline zusammengefaßt (27,28,43,44). Diese drei Fraktionen wurden auch "Gammaglobulingruppe" genannt (54). Früher bezeichnete man die β_2A - und β_2M - Globuline als y_1A - und y_1M - Globuline. Wenn daher frühere Autoren von Untersuchungen der Gammaglobuline berichteten, waren die y_1A - und y_1M - Globuline in dieser Benennung eingeschlossen, es sei denn, daß speziell die y_2 -Globuline untersucht wurden.

3. Fetale Antikörperbildung

Für eine fetale Antikörperbildung müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

- a) die Bildungsstätte der Antikörper, das lymphoreticuläre Gewebe, muß ausgereift sein, damit überhaupt Antikörper produziert werden können,
- b) das Antigen, in diesem Falle Insulin, muß die Placentarschranke passieren können, um in den fetalen Kreislauf zu gelangen.

Zu a): GOOD und MITCHELL betrachteten die neonatale Periode als eine Zeit immunologischer Unzulänglichkeit bzw. Unfähigkeit zur Gammaglobulinbildung und als eine Periode schlecht entwickelten lymphatischen Gewebes (55). Bei untersuchten Neugeborenen waren Lymphknoten im Knochenmark frei von Plasmazellen (24). DANCIS injizierte im Tierversuch schwangeren Meerschweinchen radioaktiv beladenes ^{35}S -Methionin und stellte fest, daß das Methionin transplacental übertragen wurde und vom Feten in die Plasmaproteine eingebaut wurde bis auf das immunologisch aktive Gammaglobulin, das vom Feten nicht synthetisiert werden kann (16). MARTIN DU PAN (37), VON MURALT (43,44), HITZIG (27,28) und FREDA (19) stellten ebenfalls fest, daß der Fet nicht in der Lage ist selbst Antikörper bzw. Gammaglobuline zu produzieren. Die Fähigkeit zur Antikörperbildung erwirbt das Kind erst im Alter von ca drei Monaten (19,28,44,54).

Zu b): FREINKEL und GOODNER (20,23,25) untersuchten den Insulinabbau durch das placentare Insulinasesystem mit radioaktiv beladenem ^{131}I -Insulin bei Ratten. Da im fetalen Blut nur äußerst geringe Mengen von ^{131}I -Insulin festzustellen sind, wurde der Insulinabbau dem proteolytischen System der Placenta zugeschrieben. Der Fet konnte nicht für den Abfall der Insulinkonzentration im mütterlichen Blut verantwortlich sein, da die Placenta relativ undurchlässig für Insulin ist (12,21,23,25). Die Insulinkonzentration im fetalen Blut betrug weniger als 0,5 % der entsprechenden Konzentration im Blut der Mutter (20).

RUSE, ROBERTS und RUSE (12) injizierten schwangeren Frauen 4 Stunden bis 7 Minuten vor der Geburt radioaktiv beladenes

131 J-Insulin und fanden nur minimale Mengen im Nabelschnurblut; dies zeigt, daß Insulin die Placentarschranke nur in kleinsten Mengen passiert.

Aufgrund der angeführten Ergebnisse muß eine fetale Insulinantikörperproduktion abgelehnt werden.

4. Antikörperbildung in der Placenta

Die Placenta diabetischer Frauen weist zwar histopathologische Besonderheiten auf (30, 31, 32), eine placentare Synthese von Insulinantikörpern ist bisher aber noch nicht beschrieben worden. Da Gammaglobulinspiegel und Antikörpertiter im Nabelschnurblut oft höher als im mütterlichen Blut sind (15,36,61), wurde die Placenta von einigen Autoren als synthetisierendes Organ diskutiert (14,15,24,54). GOOD und Mit. (24) haben im Blut einer agammaglobulinämischen Frau im dritten Trimenon der Schwangerschaft geringfügige Mengen von Typhus- und Paratyphusantikörpern beobachtet. Nach der Geburt verschwanden diese Antikörper schnell aus dem Blut der Mutter. Im Knochenmark und in den Lymphknoten der Mutter und des Neugeborenen fanden sich keine Plasmazellen. In Suspensionen der Placenta aber waren Antikörper gegen H-, O- und B-Antigene vorhanden. Bei einer morphologischen Untersuchung wurden im interstitiellen Gewebe der Placenta Plasmazellen entdeckt, woraus man auf eine lokale Antikörperproduktion der Placenta schließen kann. Dieses Ergebnis wurde dahingehend interpretiert, daß die Placenta in bestimmten Ausnahmefällen zu einer geringfügigen Antikörperproduktion imstande sei (24).

DANCIS und Mit. inkubierten Placentarstücke vom Menschen mit radioaktiver Aminoessigsäure und Antihuman-Gammaglobulinseren. Das resultierende radioaktive Präzipitat wurde im Sinne einer Antikörperproduktion seitens der Placenta bewertet (14). Zwei Jahre später hat DANCIS jedoch dieses Ergebnis selbst widerlegt. Menschliches Placentargewebe wurde mit C^{14} markiertem Glykokoll inkubiert und die Aufnahme der Radioaktivität in die Plasmaproteine gemessen. Nachdem die Plasmaproteine durch Elektrophorese und immunologische Methoden identifiziert wurden, stellte sich heraus, daß sich die radioaktiven Proteine hauptsächlich in der α - und β -Globulinzone bewegten. Keine Radioaktivität wurde in Proteinen mit Gammaglobulinbeweglichkeit festgestellt, so daß eine placentare Bildung von Gammaglobulinen ausgeschlossen wurde (15). Außerdem fanden sich

bei Placenten von Müttern, die gegen Tetanus und Diphtherie immunisiert worden waren, auch keine Anhaltspunkte für eine eventuelle Antikörpersynthese durch die Placenta(15).

1951 haben EWERBECK und LEVENS (18a) den Proteingehalt der Nabelschnurarterie und der -vene elektrophoretisch verglichen. Der Gammaglobulingehalt im Nabelvenenblut war geringer als im Blut der Nabelarterien. Würde man eine placentare Gammaglobulin- bzw. Antikörpersynthese annehmen, so müßten die Verhältnisse gerade umgekehrt sein, weil das Nabelvenenblut von der Placenta zum Feten fließt. Wegen der geringen Differenz zwischen arteriellem und venösem Nabelschnurblut wurde eine Eiweißproduktion der Placenta ausgeschlossen (18a).

Auch die Resultate von BARDAWIL (5), der menschliche Placenten kurz vor dem Termin mit der Technik der fluoreszierenden Antikörper von COONS unter Anwendung von Immunsereen gegen Human-Gammaglobuline untersuchte, lassen eine Antikörperproduktion seitens der Placenta als nicht wahrscheinlich erscheinen. Für die Anwesenheit von Plasmazellen und Antikörpern in der Placenta konnte nicht einmal bei Erythroblastose-placenten der geringste Anhalt erbracht werden.

BURSTEIN (11) fand bei der histologischen Untersuchung von Placenten, die von Diabetikerinnen stammten, daß fluoreszin-konjugiertes Insulin in der Kapillarasalmembran angereichert wurde. Diese Beobachtung bewertete er im Sinne der Bildung eines Antigen-Antikörperkomplexes. Die Anwesenheit von fixierten Insulinantikörpern im Placentargewebe hielt er für wahrscheinlich. Diese Behauptung erscheint aber deshalb als bloße Spekulation, weil eine Anreicherung fluoreszierenden Insulins in der Kapillarasalmembran nicht notwendigerweise auf eine abgelaufene Antigen-Antikörperreaktion schließen lassen muß. Selbst wenn man die Existenz von Antikörpern in der Placenta als gesichert betrachten würde, kann man nicht nur aufgrund dieser Existenz eine Antikörperproduktion der Placenta annehmen.

Im allgemeinen zeigen Antikörper keine Tendenz sich in der Placenta anzusammeln (5,37), obwohl Gammaglobuline vorübergehend in den Chorionzotten und im Trophoblast-Syncytium nachgewiesen wurden (37). HITZIG (27,28), MARTIN DU PAN (37) und VON MURALT (43,44) bestreiten ebenfalls die Möglichkeit einer placentaren Synthese von Immunglobulinen. Eine Produktion von α - und β -Globulinen seitens der Placenta wurde zwar

beschrieben (15,54), nicht aber die Synthese von Gammaglobulinen. Die geringfügigen Antikörpermengen, die in der Placenta einer agammaglobulinämischen Frau gegen Typhusantigene ermittelt wurden (24), gehören zum allergrößten Teil der β_2 M-Globulinfraction an.

Zusammenfassend kann die Frage nach der Antikörperproduktionsfähigkeit verneint werden. In pathologischen Ausnahmefällen - so etwa bei Agammaglobulinämie der Mutter - ist die Placenta unter Umständen zu einer geringfügigen Antikörperproduktion fähig (24). Ob ein solcher Ausnahmefall bei einem Diabetes mellitus der Mutter gegeben ist, sei dahingestellt; hierüber fehlen in der Literatur eindeutige Angaben. Da die Insulinkörper außer in der Gammaglobulinfraction auch in der α_2 - und β -Globulinfraction lokalisiert sind, ist ihre placentare Synthese nicht von vornherein auszuschließen, zumal die Synthese von α - und β -Globulinen in der Placenta beschrieben wurde (15,24,54).

5. Übertragung der humoralen Immunität von der Mutter auf das Kind

An dieser Stelle soll die Möglichkeit diskutiert werden, daß die Antikörper des Neugeborenen alle von der Mutter stammen (28). Soweit es sich um Antikörper der Gammaglobulinfraction handelt, sind diese alle von der Mutter auf den Feten passiv übertragen worden (18,27,28,43,44). Den eindrucklichsten Beweis dafür liefern die Beobachtungen an Kindern agammaglobulinämischer Mütter. Bei der Geburt fehlten die γ -Globuline im Serum der Kinder nahezu vollständig (28). Die genetischen Vergleiche des Gruppenfaktors Gm bei Mutter und Kind und die Untersuchungen über die transplacentare Passage von markierten γ -Globulinen sind weitere Beweise für den mütterlichen Ursprung der γ -Globuline des Neugeborenen (28). Das Kind besitzt bei der Geburt immer die gleiche Gm-Gruppe wie die Mutter (44). Erst wenn die mütterlichen γ -Globuline aus der Blutbahn verschwunden sind und wenn das Kind eigene γ -Globuline produziert hat, kommt der eigene Gm-Faktor des Kindes zum Vorschein, der nicht immer demjenigen des bei der Geburt festgestellten Gm-Faktors entspricht (28). Die immunoelektrophoretische Analyse der Serumproteine des Feten hat gezeigt,

daß das γ -Globulin plötzlich im Laufe der 14ten Woche des Fetallebens in Erscheinung tritt; das ist gerade der Zeitpunkt, bei dem die Placenta durchlässig wird, wogegen einige Serumproteine in diesem Fetalstadium schon vorhanden sind und andere später erscheinen (37).

Antikörper der β_2A - und β_2M -Fraktion werden nicht von der Mutter auf den Feten übertragen (44), sie sind im Neugeborenenblut in der Regel nicht nachweisbar (26,28,43,44). Ganz geringe Spuren von β_2M -Globulinen sollen jedoch gelegentlich im Nabelschnurblut gefunden worden sein (27,43).

Die Insulinantikörper nehmen insofern eine Sonderstellung ein, als sie auch im α_2 - und β -Globulinbereich lokalisiert sind. Es läßt sich nicht mit Sicherheit sagen, ob diese Antikörper auch aus dem Blut der Mutter stammen. Eigene Beobachtungen lassen keine eindeutigen Schlüsse auf den Ursprung dieser Antikörper zu. Die Mutter-Kind-Paare, bei denen nur im Nabelschnurblut Antikörper in der α_2 - und β -Globulinzone festgestellt wurden, sprechen aber dafür, daß diese Antikörper nicht aus dem mütterlichen Kreislauf stammen. Da eine placentare Synthese von α - und β -Globulinen beschrieben wurde (15) und diese Plasmaproteine in der Regel nicht von der Mutter auf den Feten übertragen werden, ist in diesen Fällen eine Antikörperproduktion der Placenta denkbar. SPELLACY und GOETZ (55) haben zwar den mütterlichen Kreislauf als Ursprungsort der Insulinantikörper im Nabelschnurblut angegeben, aber sie lokalisierten die Insulinantikörper in der β - γ -Globulinzwischenzone. Die placentare Antikörpersynthese wurde bisher immer nur im Zusammenhang mit der β_2 - und γ -Globulinsynthese abgelehnt. Es wurden aber nur Anhaltspunkte dafür gewonnen, daß der Fetus die Antikörper nicht selbst gebildet hat und nicht, daß die Placenta keine Insulinantikörper bildet. Ein Jahr post partum wurde zwei Kindern diabetischer Mütter Insulin i.v. gegeben. Das Serum zeigte keinen Antikörperanstieg, wodurch indirekt bewiesen wurde, daß die im Neugeborenen Serum gefundenen Insulinantikörper nicht vom Feten selbst gebildet worden sind. Somit ist der mütterliche Ursprung der Insulinantikörper im Nabelschnurserum nur für die Antikörper wahrscheinlich, die der Gammaglobulinfraktion angehören.

6. Maternofetale Übertragung der passiven Immunität

Bei der Übertragung der humoralen Immunität von der Mutter auf das Kind sind 3 Wege denkbar (28):

- a) perorale Zufuhr nach der Geburt durch arteigenes Colostrum und durch arteigene Milch,
- b) Aufnahme durch verschluckte Amnionsflüssigkeit und Resorption durch die Magendarmwand des Feten,
- c) direkter transplacenter Übergang während der Gravidität.

Zu a): Das Colostrum und die Milch des Menschen enthalten zu Beginn der Laktation Antikörper, deren Menge aber in den ersten Tagen nach der Geburt rapide abnimmt (28). Die Antikörper werden vom Darm des Neugeborenen gar nicht oder nur zu einem ganz geringen Prozentsatz resorbiert, so daß dieser Übertragungsmodus für den Menschen praktisch bedeutungslos ist (28,44).

Zu b): Beim Kaninchen erfolgt die Übertragung von Antikörpern nach BRAMBELL (10) über das Uteruslumen und den Dottersack. Vom Dottersack gelangen die Antikörper in den fetalen Darm, nachdem sie mit der Dottersackflüssigkeit verschluckt worden sind. Struktur und Anordnung der embryonalen Membranen des Menschen sind aber von denen des Kaninchens völlig verschieden. Eine Antikörperübertragung über den Dottersack ist beim Menschen nicht möglich, da dieses Organ nur rudimentär ausgebildet ist und von der Peripherie des Feten isoliert ist. Der menschliche Fetus ist in der späten Gravidität von der Placenta (Chorion frondosum) und vom Chorion laeve, bestehend aus dem Chorion, mit dem das Amnion über seine ganze Ausdehnung verbunden ist, begrenzt. Der Übergang von Antikörpern könnte einmal direkt durch die Placenta vor sich gehen oder über das Chorion laeve, die Amnionsflüssigkeit und den fetalen Darm, in den sie durch Verschlucken der Amnionsflüssigkeit gelangen (10). Aufgrund seiner Untersuchungen über die maternofetale Antikörperpassage beim Kaninchen hat BRAMBELL beim Menschen einen entsprechenden Übertragungsmodus angenommen, das heißt der Weg über die Amnionsflüssigkeit sollte zutreffend sein. Bei neugeborenen Schweinen, Pferden, Hunden, Ratten, Mäusen und Kaninchen werden die Antikörper vom Darm, einem entodermalen Organ aufgenommen. Eine transplacentare Antikörperpassage beim Menschen würde eine Ausnahme im Tierreich darstellen, da die Placenta mesodermalen Ursprungs ist (10,17). Die Ergebnisse BRAMBELLS wurden durch die

Untersuchungen über die Proteine in der Amnionsflüssigkeit des Menschen von ABBAS und TOVEY (1) ergänzt. Der Proteingehalt im Nabelschnurblut, in der Amnionsflüssigkeit und im Blut der Mutter wurde in 11 Fällen bestimmt. Der Gesamteiweißwert betrug bei den Müttern durchschnittlich 6,6 g%, im Nabelschnurblut 5,4 g% und in der Amnionsflüssigkeit 0,21 g%. Trotz der geringen Plasmaproteinmenge in der Amnionsflüssigkeit des Menschen, stimmten die Untersucher mit BRAMBELLs Ansichten über die maternofetale Antikörperpassage überein.

1962 gelang es DANCIS und Mit. diese Ansichten eindeutig zu widerlegen. Im dritten Monat der Gravidität war die Übertragung von radioaktiv beladenen ^{131}J -Gammaglobulinen, die in die Amnionsflüssigkeit 18 - 24 Stunden vor einem artifiziellen Abort injiziert wurden, sehr geringfügig. Um die Möglichkeit der Passage von Antikörpern durch die Amnionsflüssigkeit in den fetalen Kreislauf nahe am Termin zu erforschen, wurden große Mengen menschlichen Tetanusantiserums in die Amnionsflüssigkeit 18 - 24 Stunden vor einer Sectio caesarea in vier Fällen injiziert. 24 Stunden nach der Injektion waren im Nabelschnurblut keine Antikörper feststellbar. Da die Konzentrationen an Plasmaproteinen in der Amnionsflüssigkeit viel geringer als im fetalen Kreislauf sind (1), würde die Übertragung der Antikörper aus der Amnionsflüssigkeit in den fetalen Kreislauf einen Konzentrationsmechanismus im Darm des Feten erfordern; das ist aber, wie die Versuche gezeigt haben, nicht der Fall. Der Konzentrationsmechanismus im fetalen Darm wurde im dritten Monat der Gravidität dadurch ausgeschlossen, daß die in die Amnionsflüssigkeit injizierten Gammaglobuline nur zu einem Bruchteil im Nabelschnurblut zu finden waren. Da am Termin überhaupt keine Antikörper mehr vom Feten aus der Amnionsflüssigkeit aufgenommen wurden, kann der von BRAMBELL für das Kaninchen beschriebene Übertragungsmodus nicht einmal in abgewandelter Form für den Menschen zutreffend sein (17). Außerdem erschien eine Antikörperpassage durch das Fruchtwasser und den fetalen Darm deswegen unwahrscheinlich, weil Kinder mit Oesophagusatresie gleiche Mengen von Diphtherieantikörpern in ihrem Blut hatten wie ihre Mütter (19,27,28).

Zu c): Beim Menschen werden die Antikörper von der Mutter transplacental in den fetalen Kreislauf übertragen. Früher waren Morphologen der Ansicht, daß Lebewesen, die vor der Geburt Antikörper auf ihre Nachkommen übertragen, dünnere Placenten hätten, in dem Sinne, daß weniger Zellagen den mütterlichen und den fetalen Kreislauf trennen (17,19). Beim Menschen bestehen zwischen dem mütterlichen und dem fetalen Kreislauf nur zwei Zellagen, die Syncytiumschicht und die Langhans'sche Zellschicht, die im späteren Verlauf der Schwangerschaft abgebaut wird. Vor 30 Jahren wurde die Placenta als semipermeable Membran betrachtet, über die die verschiedensten Substanzen in beiden Richtungen diffundieren (49).

Heute ist bekannt, daß die transplacentare Übertragung von Antikörpern ein selektiver Prozess ist (17,28,43). Die Albumine, die die Placenta auch passieren können, werden prozentual in einem viel geringeren Ausmaß durch die Placenta transportiert als die Gammaglobuline (17,28). Obwohl die Albumine nur ein Molekulargewicht von ca 69.000 und die Gammaglobuline ein Molekulargewicht von 150.000 haben (28), ist die Permeabilität der Placenta für γ -Globuline 15 -20 mal größer als für Albumine (43).

Für die meisten Antikörper ist die Placenta permeabel (47), einige Antikörper passieren die Placenta fast garnicht, wie die gegen Salmonella O-Antigene gerichteten Antikörper. Die Selektivität der Placenta erstreckt sich auf γ -Globuline mit der Sedimentationskonstanten S7 (Ultrazentrifuge nach SVEDBERG). Die Immunglobuline, die der β_2A -oder β_2M -Fraktion angehören, wie das oben beschriebene Typhus-O-Agglutinin, passieren die Placenta nicht. Die Placenta ist ein seltenes Beispiel einer nicht-entodermalen Membran mit selektiver Durchlässigkeit für γ_7S -Globuline (19,28,44). Von den in den eigenen Untersuchungen nachgewiesenen Insulinantikörpern im Nabelschnurblut können also nur die γ_7S -Globuline von der Mutter stammen. Dadurch bleiben für die Antikörper im α_2 - und β -Globulinbereich als Bildungsstätten die Placenta und die fetale Leber übrig.

Durch radioaktiv markierte γ -Globuline und durch fluoreszin-beladene Gammaglobuline wurde ihre transplacentare Route erforscht. Radioaktiv markierte Gammaglobuline, die schwangeren

Frauen kurz vor der Entbindung injiziert wurden, haben die Placenta schnell passiert und waren schon nach drei Stunden im Nabelschnurblut zu finden. Eine Tendenz der γ -Globuline, sich in der Placenta anzusammeln, wurde nicht beobachtet. Nach 48 Stunden war ihre Konzentration im Nabelschnurblut eindeutig höher als im Placentargewebe. Der Ausgleich der Gammaglobulinkonzentration zwischen mütterlichem und fetalem Blut geht nur langsam vor sich, da nach 48 Stunden noch fünfmal mehr markierte Gammaglobuline im Blut der Mutter sind als im Blut des Kindes (37).

Antikörper bzw. γ -Globuline werden aus den intervillösen Räumen vom Syncytium der Zottenoberfläche aufgenommen. Mit fluoreszinbeladenen γ -Globulinen (COONS) wurde die Passage von Antikörpern über das Zottenepithel und die fetalen Kapillargefäße wahrscheinlich gemacht (5). Die Antikörper gelangen möglicherweise durch Pinocytose von der Zottenoberfläche in den fetalen Kreislauf (28,49). Die Microvilli des Syncytiums sind in ständiger Bewegung und nehmen fortwährend kleine Tröpfchen auf. Dieser Transportweg ist wegen der geringen Stoffaufnahme nur immunologisch bedeutend (49). Durch die transplacentare Passage werden die Immunglobuline nicht modifiziert oder aufgespalten (44), zu einer Resynthese wäre der Fetus auch nicht fähig (16). Die Antikörper passieren die Placenta daher im intakten Zustand. Nach diesen Ergebnissen ist es wahrscheinlich, daß die Insulinantikörper, die BURSTEIN im Placentargewebe gefunden hat, nicht der Gammaglobulinfraktion, sondern der α_2 - und β -Globulinfraktion angehören. Die in dieser Arbeit nachgewiesenen Insulinantikörper in der α_2 - und β -Globulinfraktion des Nabelschnurserums bestätigen BURSTEINS Beobachtungen, da für sie wahrscheinlich nur eine placentare Synthese in Frage kommt.

V. Klinische Schlüsse

Die diabetischen Gefäßveränderungen bestehen einmal aus einem beschleunigten, intensivierten Verlauf der Arteriosklerose und aus nicht-arteriosklerotischen Gefäßveränderungen wie Mikroaneurismen der Retina und hyalinen Knoten in den Glomerula der Nieren und den Langerhans'schen Inseln des Pancreas.

Außer diesen Veränderungen wurde noch ein anderer proliferativer Gefäßprozess beschrieben: verstärkte Proliferation des Endothels und Ablagerung PAS-negativer, colloidaler, eisen-negativer Fibrillen. Dies ist ein disseminierter Prozess, der die kleinen arteriellen Äste des Myocards, Gehirns, Pancreas, der Augen, Nieren, Hypophyse, der unteren Extremitäten und der Placenta betrifft (11). BURSTEIN hat für die letztgenannten Angiopathien einen immunologischen Prozess verantwortlich gemacht, in dem Sinne, daß sich in der Basalmembran der kleinen arteriellen Gefäße und der Kapillaren ein Antigen-Antikörperkomplex ablageret, wobei Insulin als Antigen fungiert.

Durch die Proliferation des Kapillarendothels und des Endothels der kleinen arteriellen Äste der Placenta und die überaus starke Vakuolisierung und Schwellung der Intima wird die Lichtung entweder hochgradig verengt, oder sie obliteriert vollständig, so daß schon in der 36. bis 37. Woche der Gravidität ausgedehnte Infarktbezirke (7) und fibrinoide Degenerationen der Zotten, wie sie sonst erst am Ende der Schwangerschaft aufzutreten pflegen, bei Diabetes mellitus der Mutter beobachtet werden (7,11,30,31,32). Die schweren Veränderungen der Placenta bedingen eine für den fetalen Stoffwechsel bedeutende Verminderung der Relation Zottenoberfläche / fetales Gewicht (31) und können zum intrauterinen Fruchttod führen. In anderen Bezirken der diabetischen Placenta kommen jugendliche Zotten, die einem Alter von Mens II-III entsprechen, mit Resten der Langerhans'schen Zellschicht und verstärkter Kapillarsprossung vor. Diese Beobachtung beruht entweder auf einer Entwicklungshemmung oder einem Kompensationsversuch der Placenta. Im Ganzen gesehen ist die diabetische Placenta im dritten Trimenon der Gravidität als insuffizientes Organ zu bezeichnen. Der am Ende der Schwangerschaft auftretende Hydrops Placentae trifft ein vorgeschädigtes Organ (30) und hat

nicht selten den intrauterinen Fruchttod zur Folge. Morphologisch erscheint die diabetische Placenta uneinheitlich im Sinne einer teils beschleunigten, teils verzögerten Reifung des Organs (32).

Da sich die γ -Globuline nicht in der Placenta ansammeln, ist eine immunologische Ätiologie der angeführten Gefäßveränderungen (BURSTEIN) nur zu verstehen, wenn die Insulinantikörper auch in anderen Fraktionen lokalisiert sind. In dieser Arbeit wurden Insulinantikörper auch im α_2 - und β -Globulinbereich im Nabelschnurblut nachgewiesen, so daß die immunologische Ätiologie nicht ausgeschlossen ist.

Sollte sich diese Vermutung bestätigen - einen eindeutigen Beweis gibt es noch nicht - so könnte man auch die das Gefäßsystem betreffenden Mißbildungen bei Kindern diabetischer Mütter durch einen immunologischen Prozess erklären. Naturgemäß ist das in der Entwicklung begriffene fetale Gefäßsystem für schädigende Noxen besonders anfällig.

Die bei Neugeborenen diabetischer Mütter festgestellte Hyperplasie und Vermehrung der Langerhans'schen Inseln mit Überwiegen der an Granula verarmten β -Zellen (42,52) und der Hyperinsulinismus (3,41,42,48,51) wurden durch eine abnorme Stimulation des fetalen Pankreas erklärt (48,56). Als Ursache wurde eine dauernde oder intermittierend wiederkehrende Hyperglykämie der diabetischen Graviden angesehen, wodurch es zu einer transplacentaren Glukosedauerinfusion in den fetalen Kreislauf kommt (33,48,52), denn die Höhe des fetalen Glukosespiegels hängt vom Glukosespiegel der Mutter ab. Die eigenen Blutzuckerbestimmungen zeigen die Dominanz des mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsels über den fetalen.

Tatsächlich wurde bei Neugeborenen diabetischer Mütter eine Insulinresistenz festgestellt (3,48,51). Nach einer Glukoseinfusion reagierten diese Neugeborenen mit einer im Vergleich zu Kontrolluntersuchungen außerordentlich hohen Insulinausschüttung, ohne daß der Blutzuckerspiegel deshalb schneller gesunken wäre als bei normalen Neugeborenen (3,33,48,51).

Da bei Neugeborenen diabetischer Mütter - wie es in der vorliegenden Untersuchung gezeigt wurde - in den meisten Fällen sogar höhere Insulinantikörpertiter vorliegen als bei den Müttern, kann die Insulinresistenz der Neugeborenen auf die Anwesenheit von Insulinantikörpern zurückgeführt werden.

Die durch Insulinantikörper bedingte Insulinresistenz erfordert eine Mehrleistung des fetalen Pankreas, so daß die Hyperplasie und die Degranulierung der β -Zellen der Langerhans'schen Inseln nicht nur auf die fetale Hyperglykämie, sondern auch auf die Anwesenheit von Insulinantikörpern im fetalen Kreislauf zurückzuführen ist. Im Tierversuch ruft die Injektion antikörperhaltigen Serums eine durch die erhöhte Insulininkretion verursachte Verarmung des Insulingehalts der Langerhans'schen Inseln hervor (42).

Auch für den menschlichen Feten kann die durch die Insulinbehandlung der Mutter hervorgerufene Insulinantikörperdauerinfusion nicht gleichgültig sein. Die im Laufe des Fetallebens entstandenen anatomischen Veränderungen des Inselapparats könnten zu einer verstärkten Disposition zum Diabetes mellitus im späteren Leben führen.

Erwachsene Diabetiker, bei denen der Stoffwechsel wegen antikörperbedingter Insulinresistenz entgleist war, wurden mit nichtglukoneogenetisch wirkenden Corticoiden behandelt, um die Insulinantikörperproduktion zu unterdrücken (39,41).

Angesichts der Möglichkeit, daß sich die pathogenen Einflüsse der Insulinantikörper besonders nachteilig auf den sich entwickelnden fetalen Organismus auswirken könnten, wäre eine therapeutische Einschränkung der Insulinantikörpersynthese auch bei schwangeren Diabetikerinnen nützlich.

VI. Zusammenfassung

1. Die Seren von 13 diabetischen Müttern und die Nabelschnurseren der zugehörigen 13 Neugeborenen wurden auf ihren Gehalt an Insulinantikörpern untersucht. Mit der empfindlichen passiven Hämagglutination nach BOYDEN und der weniger empfindlichen Mikropräzipitation nach STOEß wurden Insulinantikörper quantitativ bestimmt und mit Hilfe der Unterwanderungselektrophorese in den einzelnen Serumproteinfraktionen lokalisiert.
2. Die Reaktionen auf Rinder- und Schweineinsulin sind unterschiedlich ausgefallen. Welches von beiden Antigenen das stärkere ist, konnte man bei den in dieser Arbeit durchgeführten vergleichenden serologischen Mutter-Kind-Untersuchungen nicht eindeutig feststellen. Die 13 Mutter-Kind-Paare sind in drei Gruppen eingeteilt worden. In acht Fällen waren im Nabelschnurserum höhere Insulinantikörpertiter nachweisbar als im Serum der Mutter (Gruppe 1), in zwei Fällen waren die ermittelten Antikörpertiter im Serum der Mutter und im Nabelschnurserum etwa gleich groß (Gruppe 2) und in drei Fällen wurden im mütterlichen Serum höhere Antikörpertiter abgelesen als im Nabelschnurserum (Gruppe 3). Die Insulinantikörper konnten im α_2 -, β - und γ -Globulinbereich lokalisiert werden.
3. Die Herkunft der Insulinantikörper im Nabelschnurblut wurde ausführlich diskutiert. Beweise ihres mütterlichen oder placentaren Ursprungs konnten nicht erbracht werden. Eine placentare Synthese von Insulinantikörpern kann nur im Hinblick auf ihre Lokalisation im α_2 - und β -Globulinbereich angenommen werden, da von den γ -Globulinen des Neugeborenen bekannt ist, daß sie aus dem Kreislauf der Mutter stammen.
4. Die Hyperplasie, Vermehrung, Schwellung und Degranulierung der Langerhans'schen Inseln des Pankreas sowie der Hyperinsulinismus des Neugeborenen werden nicht nur auf die transplacentar zugeführte erhöhte Glukosemenge zurückgeführt, sondern auch auf die Anwesenheit von Insulinantikörpern im fetalen Kreislauf.
5. Die Annahme, daß die Gefäßveränderungen der Placenta und einige Mißbildungen der Neugeborenen von diabetischen Müttern auf eine immunologische Ätiologie zurückgeführt werden könnten, wurde diskutiert. Die Möglichkeit einer Prophylaxe der durch Insulinantikörper hervorgerufenen pathologischen Veränderungen wurde angedeutet.

VII. Literaturverzeichnis

1. Abbas, T.M., Tovey, J.E.: Proteins of the Liquor Amnii. Brit.Med.J., I: 476 (1960)
2. Armin, J., Grant, R.T., Wright, P.H.: Acute Insulin Deficiency Provoked by Single Injections of Anti-Insulin Serum. J.Physiol., 153: 131 (1960)
3. Baird, J.D., Farquhar, J.W.: Insulin-Secreting Capacity in Newborn Infants of Normal and Diabetic Women. Lancet I: 71 (1962)
4. Barandun, S., Stampfli, K., Spengler, G.A., Riva, G.: Die Klinik des Antikörpermangel-syndroms: Halbwertszeit von Gamma-Globulin. Helv.Med.Act., 26: 254 (1959)
5. Bardawil, W.A., Toy, B.L., Hertig, A.T.: Localization of Homologous Plasmaproteins in the Human Placenta by Fluoreszent Antibody. Am.J.Obst.Gynec., 75: 708 (1958)
6. Barr, M., Glenney, A.T., Randall, K.J.: Concentration of Diphtheria Antitoxin in Cord Blood. Lancet II: 324 (1949)
7. Benirschke, K., Driscoll, S.G.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol.VII, 5 Placenta. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1967)
8. Berson, S., A., Yalow, A.S.: Preparation and Purification of Human Insulin-J131. Binding to Human Insulin-Binding Antibodies. J.Clin.Invest., 40: 1803 (1961)
9. Boyden, S.V.: The Adsorption of Proteins on Erythrocyts Treated with Tannic Acid and Subsequent Haemagglutination by Antiproteinsera. J.Exp.Med., 93: 107 (1951)
10. Brambell, F.W.R., Brierley, J., Halliday, R., Hemmings, W.A.: Transference of Passive Immunity from Mother to Young. Lancet I: 964 (1954)
11. Burstein, R., Berns, A.W., Hirata, Y., Blumenthal, H.T.: A Comparative Histo- and Immunopathological Study of the Placenta in Diabetes mellitus and in Erythroblastosis Fetalis. Am.J.Obst.Gynec., 86: 66 (1962)
12. Buse, M.G., Roberts, W.J., Buse, J.: The Role of the Human Placenta in the Transfer and Metabolism of Insulin. J.Clin.Invest., 41: 29 (1962)
13. Constam, G.R.: Diabetes und Schwangerschaft Gynaecologia, 159: 193 (1965)
14. Dancis, J., Braverman, N., Katchen, B.: The Synthesis of Serum Proteins by Human Placenta. Am.J.Dise.Child., 90: 558 (1955)

15. Dancis, J., Braverman, N., Plasma Protein Synthesis in the Human Fetus and Placenta. J.Clin.Invest., 3: 398 (1957)
16. Dancis, J., Shafran, M.: The Origin of Plasma Proteins in the Guinea pig Fetus. J.Clin.Invest., 38: 1093 (1958)
17. Dancis, J., Lind, J., Oratz, M., Smolens, J., Vara, P.: Placental Transfer of Proteins in Human Gestation. Am.J.Obst.Gynec., 82: 167 (1962)
18. Dancis, J.: The Placenta in Fetal Nutrition and Excretion. Am.J.Obst.Gynec., 84: 1749 (1962)
- 18a Ewerbeck, H., Levens, H.E.: Über die Bildung der Serumweißkörper in der Placenta sowie ihr Beitrag am Fettstoffwechsel des Feten. Mschr.Kinderh., 99: 297 (1951)
19. Freda, V.J.: Placental Transfer of Antibodies in Man. Am.J.Obst.Gynec., 84: 1756 (1962)
20. Freinkel, N.: The Effect of Pregnancy on Insulin Homeostasis. Diabetes, 13, 3: 260 (1964)
21. Freinkel, N.: Effects of the Conceptus on Maternal Metabolism During Pregnancy. In: On the Nature and Treatment of Diabetes. (1965)
22. Freinkel, N., Goodner, C.J.: The Metabolism of Insulin by Human Placental Tissue. J.Clin.Invest., 37: 895 (1958)
23. Freinkel, N., Goodner, C.J.: Insulin Metabolism and Pregnancy. Arch.Intern.Med., 109: 235 (1962)
24. Good, R.A., Zak, S.J.: Disturbances in Gammaglobulin Synthesis as Experiments of Nature. Pediatrics, 18: 109 (1956)
25. Goodner, C.J., Freinkel, N.: Carbohydrate Metabolism in Pregnancy: the Turnover of J-131-Insulin in the Pregnant Rat. Endocrinology, 67: 862 (1960)
26. Hitzig, W.H.: Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline (Gamma- und Beta₂-Globuline). Helvët.Paed.Act., 12: 596 (1957)
27. Hitzig, W.H.: Über die transplacentare Übertragung von Antikörpern. Schw.Med.Wschr. II: 1249 (1959)
28. Hitzig, W.H.: Die Plasmaproteine in der Klinischen Chemie. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1963)

29. Hörmann, G.: Schwangerschaft und Geburtsleitung bei Diabetes mellitus.
Dtsch.Med.Wschr. 75:1741 (1950)
30. Hörmann, G.: Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta.
Arch. Gynäk., 191: 297 (1958)
31. Hörmann, G., Lentis, H.: Die menschliche Placenta in der Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1965)
32. Holzner, J.H., Thalhammer, O.: Zur Histologie und Histochemie der Placenta bei Diabetes mellitus und Schwangerschaftsglycosurie.
Wien.Klin.Wschr., 77: 1024 (1965)
33. Jørgensen, K.R., Deckert, T., Pedersen, L.M., Pedersen, J.: Insulin, Insulin Antibody and Glucose in Plasma of Newborn Infants of Diabetic Women.
Acta Endocrin., (Kbh), 52:154 (1966)
34. Korp, W.: Die praediabetische Mutter.
Wien.Klin.Wschr., 77:1028 (1965)
35. Levens, H.E.: Die Bedeutung der Placenta im fetalen Eiweißstoffwechsel.
Arch.Gynäk. 180: 281 (1951)
36. Longworth, L.G., Curtis, R.M., Pembroke, R.H.: The Electrophoretic Analysis of Maternal and Fetal Plasmas and Sera.
J.Clin.Invest., 24: 46 (1945)
37. Martin Du Pan, R., Scheidegger, J.-J., Wenger, P., Koechli, B., Roux, J.: Das Verhalten der intramuskulär, intravenös und per os verabreichten Gammaglobuline.
Blut, 5: 104 (1959)
38. Michel, H.: Insulin als Antigen.
Habil.-Schrift, Berlin (1959)
39. Michel, H.: Pathogenetische und klinische Bedeutung von Insulinantikörpern.
Berlin.Med., 15: 707 (1964)
40. Michel, H.: Zusammenhänge von Insulinresistenz und Insulinserologie.
Schriftreihe der Bayrischen Landesärztekammer 3: 130 (1964)
41. Michel, H.: Vergleichende serologische, papierchromatographische und immunoelektrophoretische Untersuchungen über zirkulierende Insulinantikörper. Gastroenterologia, Suppl. ad Vol. 104: 188 (1965)
42. Morgan, C.R., Carpenter, A.M., Lacarow, A.: Effect of Insulin Antibodies on Pancreatic Islet Insulin and Beta Cell Granule Content.
Anat.Rec. 153: 49 (1965)

43. von Muralt, G.,
Gugler, E.:
Die Reifung der Immunglobuline.
Helv. Med. Act., 26: 410 (1959)
44. de Muralt, G.:
La maturation de l'immunité
humorale chez l'homme.
Helv. Med. Act. Suppl. XLII
ad Vol. 29 (1962)
45. Orlandini, O.T.,
Sass-Kortsack, A.,
Ebbs, J.H.:
Serum Gamma-globulin Levels in
Normal Infants.
Pediatrics, 16: 575 (1955)
46. Osborn, J.J., Dancis, J.,
Julia, J.F.:
Studies of the Immunology of the
Newborn Infant.
Pediatrics, 6: 736 (1952)
47. Osborn, J.J., Dancis, J.,
Rosenberg, B.V.:
Studies of the Immunology of the
Newborn Infant.
Pediatrics 10: 450 (1952)
48. Osler, M.:
Body Water of Newborn Infants of
Diabetic Mothers. Act. Endocrin.
(Kbh), 34: 261 (1960)
49. Page, E.W.:
Transfer of Materials Across the
Human Placenta.
Am. J. Obst. Gynec. 74: 705 (1957)
50. Pedersen, J.:
Course of Diabetes During
Pregnancy.
Act. Endocrin. (Kbh), 15: 342 (1952)
51. Pedersen, J., Pedersen,
L.M., Jørgensen, K.R.:
Insulin and Glucose in Plasma from
Umbilical Vein and Vein Blood of
Newborn Infants of Diabetic Women.
Act. Endocrin. (Kbh), 53: 310 (1966)
52. Rath, R.,
Thalhammer, O.:
Erfahrungen mit postnataler Be-
handlung der diabetogenen Fetal-
krankheit; Notwendigkeit ihrer
Prophylaxe.
Wien. Klin. Wochr., 77: 1022 (1965)
53. Robinson, H.B.,
Wright, P.H.:
Guinea-pig Anti-Insulin Serum
J. Physiol., 155: 302 (1961)
54. Schultze, H.E.,
Heide, K.:
Der neueste Stand der Plasmapro-
teinforschung. In: Bauer: Medizi-
nische Grundlagenforschung.
Thieme, Stuttgart (1960)
55. Spellacy, W.H.,
Goetz, F.C.:
Insulin Antibodies in Pregnancy.
Lancet, II: 222 (1963)
56. Thorell, J.J.:
The Placental Transfer of Insulin
Antibodies.
Act. Pathol. Microbiol. Scand.,
56: 239 (1962)
57. Vahlquist, B., Langercrantz,
R., Nordbring, F.:
Maternal and Fetal Titers of
Antistreptolysin and Anti-
staphylosin at Different Stages
of Gestation.
Lancet II: 851 (1950)
58. Vallance-Owen, J.,
Lilley, M.D.:
An Insulin Antagonist Associated
with Plasma Albumin.
Lancet, I: 804 (1961)

59. Vallance-Owen, J.,
Lilley, M.D.:
Insulin Antagonism in the Plasma
of Obese Diabetics and
Prediabetics.
Lancet, I: 806 (1961)
60. Wunderly, Ch.:
Die Papierelektrophorese
H.R. Bauerländer & Co,
Aarau-Frankfurt a.M. (1954)
61. Zak, S.J., Good, R.A.:
Immunochemical Studies of Human
Serum Gammaglobulins.
J.Clin.Invest., 38: 579 (1959)
62. Zapp, E.:
Zur Embryopathia diabetica.
Arch.Kinderh.Stuttgart,
149: 263 (1954)

Für die Überlassung des Themas und die liebenswürdige Unterstützung des experimentellen und theoretischen Teils dieser Arbeit gilt mein herzlicher Dank Herrn Priv.-Doz. Oberarzt Dr. med. H. MICHEL.

Anregungen und Ratschläge sowie wertvolle Hilfe bei der Beschaffung der für diese Arbeit notwendigen Fälle verdanke ich Herrn Prof. Dr. med. G. HÜRMANN, Herrn Prof. Dr. med. H. LAX, Herrn Prof. Dr. med. H.-W. BOSCHANN, Herrn Prof. Dr. med. F. SCHOPPH, Frau Chefärztin Dr. med. G. RADDATZ und Herrn Chefarzt Dr. med. E. JUNG.

Lebenslauf

Am 8. Januar 1943 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Erich Goy und seiner Ehefrau Gertrud in Berlin geboren. Meine Kindheit und die anschließenden Jahre verbrachte ich zusammen mit meinen Eltern und Geschwistern in Berlin. Nach beendeter Grundschulzeit besuchte ich den mathematisch - naturwissenschaftlichen Zug einer Oberschule wissenschaftlichen Zweiges. Im März 1962 habe ich meine Schulzeit mit dem Abitur abgeschlossen. Entsprechend meinem Wunsche Arzt zu werden, nahm ich im gleichen Jahr das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin auf. Nachdem ich im Oktober 1964 die ärztliche Vorprüfung bestanden hatte, begann ich das klinische Studium ebenfalls in Berlin. Um einige unterschiedliche Einblicke in Studium und Praxis der Medizin zu gewinnen, famulierte ich 1965 einen Monat in Schweden. 1968 konnte ich das Studium mit gut bestandener Ärztlicher Prüfung abschließen. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent in der Chirurgie beschäftigt.

